

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.R. MÉDECINE SUD-OUEST

Année 1978 - N° 219

L'HÉPATITE VIRALE B AU GABON

VIRUS DE L'HÉPATITE B ET CANCER PRIMITIF DU FOIE EN AFRIQUE TROPICALE

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 9 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe MANENT

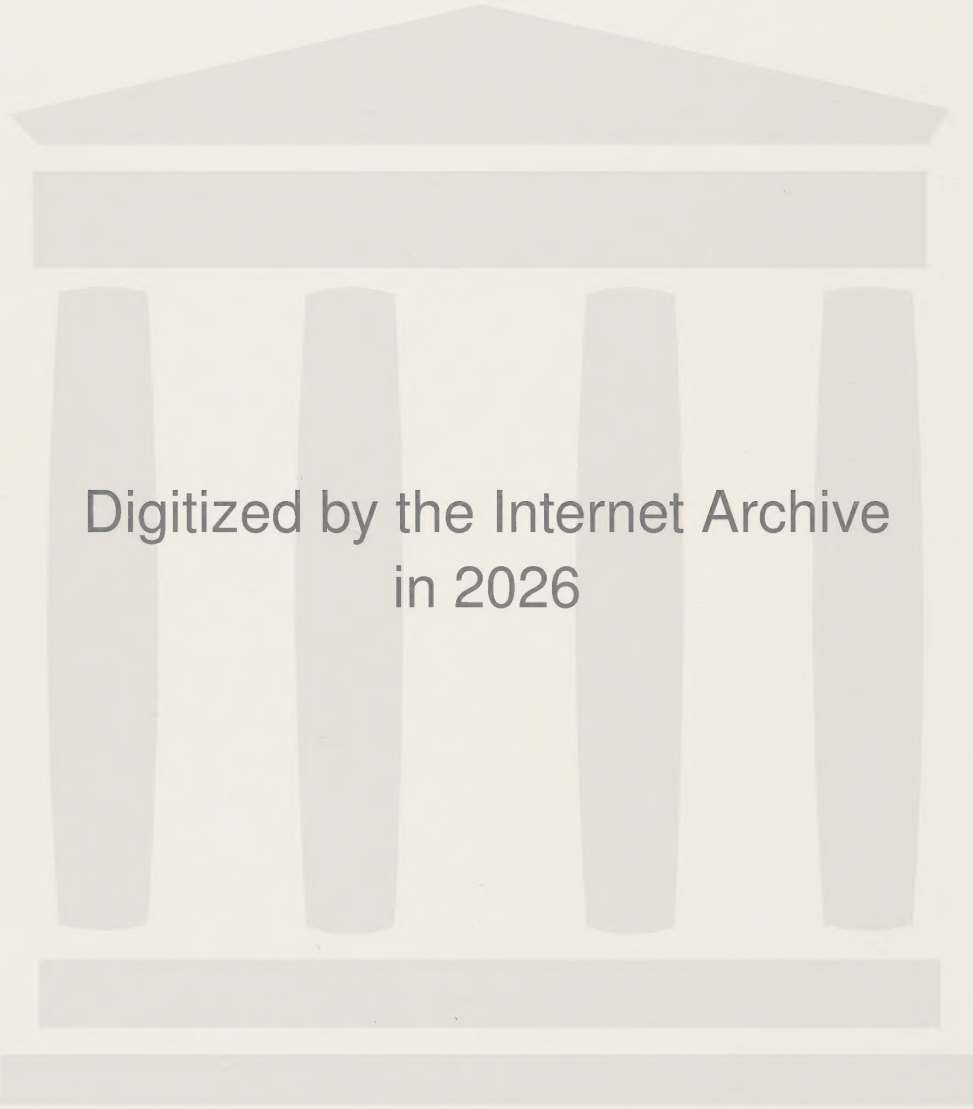
né le 9 AOÛT 1951

à TAMATAVE (Madagascar)



Editions L'HERMÈS

31 rue Pasteur 69007 LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554217_0003

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.R. MÉDECINE SUD-OUEST

Année 1978 - N° 219

L'HÉPATITE VIRALE B AU GABON

VIRUS DE L'HÉPATITE B ET CANCER PRIMITIF DU FOIE EN AFRIQUE TROPICALE

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 9 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe MANENT

né le 9 Août 1951

à TAMATAVE (Madagascar)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

DECEMBRE 1972

Année 1972 - 1973

L'HÉPATITE VIRALE B AU GABON

VIRUS DE L'HÉPATITE B
ET CANCER PRIMITIF DU FOIE
EN AFRIQUE TROPICALE



THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
et soutenue publiquement le 9 Juin 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe MAININT

né le 9 Août 1951

à YAMAYAR (Madagascar)



Imprimé à Lyon
par la Librairie de la Faculté de Médecine

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice Président : Mr B. ROUSSET, chercheur

Troisième Vice Président : Mr R. LOPEZ, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences.

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine Lyon Nord : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education physique et Sportive : Mr. A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques: Mr le Professeur P.PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur GUSAKOW

I.U.T. 1 : Monsieur A. VILLE, Maître de Conférences

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET; Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique: Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert,	Neurologie
BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie-Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie Appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
Mrs CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD-PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TREPPO Christian	Clinique Médicale "A"
TRILLET Marc	Neurologie

A MES PARENTS

Je leur exprime avec ce travail toute ma reconnaissance et
les assure de ma profonde affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur Marc GENTILINI

qui m'a procuré la possibilité d'effectuer le stage pratique de fin d'études au Gabon,

avec tous mes remerciements

A Paul MOURE N'DONG, et à ses camarades de la banque du sang du Centre Hospitalier de Libreville

Avec mes remerciements
et toute mon amitié

Au Docteur Pierre DANEY

Avec tous mes remerciements
et mon meilleur souvenir

Au Docteur Jean-Baptiste N'DONG

Avec tous mes remerciements
et mon meilleur souvenir

Je dédie ce travail.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. VACHON

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse

Nous l'assurons de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. COUDERT

Nous le remercions de s'être intéressé à ce travail et
d'avoir accepté de le juger

Qu'il soit assuré de notre sincère considération.

Monsieur le Professeur M. SEPETJAN

Il nous a aimablement accueilli dans son laboratoire de
médecine préventive et d'hygiène

Nous lui exprimons nos respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé C. TREPO

Qui nous a confié ce travail et constamment aidé à sa
préparation. Il nous a fait découvrir un côté nouveau et
passionnant de la médecine

Qu'il trouve ici, avec nos remerciements, le témoignage
de notre respect et de notre admiration.

Je remercie vivement

L'Equipe du Laboratoire de Médecine préventive et d'Hygiène,
tout particulièrement

Guilaine Lefèvre, Nicole Corvée; Alba Sémenta, Madeleine
Seignot, Philippe Chevalier et Dominique Trépo pour
leur collaboration à ce travail.

Monsieur le Docteur SIZARET, et Madame Nicole MARTEL, du Centre
international de la recherche sur le Cancer, pour le dosage de
l'Alfafoetoprotéine sérique.

Monsieur le Professeur R. CREYSSEL, Laboratoire Central Biochi-
mie B, Hôpital Edouard Herriot, pour les électrophorèses des
protéines sériques.

Messieurs les Professeurs SANKALE, DIOP, (C.H.U. DAKAR),
ATHIA (C.H.U. Abidjan cocody) et les Docteurs THOMAS (Hôpi-
tal principal de DAKAR), FERRUS, CONDAT, TICOLO (C.H.U.
Abidjan Trechville)

qui nous ont laissé libre accès à leurs services hospi-
taliers et à leurs dossiers.

Béatrice de Scoeux, pour sa collaboration technique, avec
toute mon amitié.

PLAN GENERAL

A - INTRODUCTION	13
B - MISE AU POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES	15
I - LE CANCER PRIMITIF DU FOIE	17
II - LE VIRUS DE L'HEPATITE B	30
III - RELATIONS ENTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE B ET LE CANCER PRIMITIF DU FOIE	36
C - OBSERVATIONS PERSONNELLES	48
I - MATERIEL - METHODES	51
a) Matériel	51
b) Méthodes	67
II - RESULTATS	75
a) Dans la population générale gabonaise	75
b) Parmi les malades	83
c) Résumé des résultats obtenus (tableaux)	99
D - DISCUSSION	108
I - Appréciation de l'endémie "Hépatite Virale B" au Gabon	110
II - L'alphafoétoprotéine dans nos différents échantillons	113
III - Etude comparative des différents marqueurs sérologiques du virus B au cours de la séquence "Hépatite chronique - cirrhose - cancer primitif du foie"	117
E - CONCLUSIONS	127
BIBLIOGRAPHIE	132

A- INTRODUCTION - HISTORIQUE

La connaissance du virus de l'hépatite B a véritablement commencé avec la découverte presque fortuite de l'antigène Australia par BLUMBERG en 1964 : généticien, BLUMBERG se livrait à l'étude des anticorps des grands groupes sériques chez les polytransfusés par la technique d'immuno-diffusion en gélose d'OUCHTERLONY. Il identifie ainsi à partir de sérums d'hémophiles des anticorps réagissant avec un antigène présent dans le sérum d'un aborigène australien : il l'appelle "antigène Australia" (9). Il étudie sa répartition dans différentes populations et démontre sa relation avec l'hépatite virale en 1968.

Indépendamment, PRINCE, à la même époque, met en évidence par la même technique un antigène associé à l'hépatite sérique "l'antigène SH" (44) qu'il démontre rapidement être identique à l'antigène Australia. (48)

Dès 1967, les travaux de KRUGMAN et GILES (28) avaient apporté la preuve de l'existence de deux types d'hépatites virales, différentes sur les plans clinique, épidémiologique et immunologique ;

ils distinguèrent une hépatite épidémique d'incubation courte (type A) et une hépatite dite sérique d'incubation longue (type B) et montrèrent l'association spécifique de l'antigène Australia avec l'hépatite B d'incubation longue (sérique, post-transfusionnelle).

En 1970, DANE (18) et ses collaborateurs mettent en évidence le virion dans les sérums d'hépatites aiguës du type B. Depuis 1970, les études poursuivies ont révélé la présence d'autres marqueurs antigéniques témoins de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Dès 1956 l'idée d'une filiation "HEPATITE - CIRRHOSÉ - CANCER PRIMITIF DU FOIE" a été évoquée par l'école dakaroise autour de Monsieur PAYET, sur des arguments épidémiologiques, cliniques, et anatomiques. Depuis la découverte de l'antigène Australia en 1964, puis des différents autres marqueurs antigéniques du virus de l'hépatite B et de leurs anticorps correspondants, les rapports privilégiés entre l'hépatite virale B et le cancer primitif du foie (C. P. F.) se sont précisés. De nombreux arguments prêchent maintenant en faveur de la filiation "hépatite virale - cirrhose post hépatitique - C. P. F. ".

Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier la présence des différents marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B en Afrique Tropicale, d'une part dans la population gabonaise saine afin d'apprécier l'importance de l'endémie hépatitique B dans cette région du monde, d'autre part dans une population de sujets originaires de LIBREVILLE (GABON), d'ABIDJAN (COTE D'IVOIRE) et de DAKAR (SENEGAL) et atteints de maladies hépatiques chroniques diverses, afin d'apprécier le rôle joué par le virus de l'hépatite B dans la genèse de ces hépatopathies chroniques africaines, et tout particulièrement dans celle du CANCER PRIMITIF DU FOIE.

B- MISE AU POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

I - Le Cancer Primitif du Foie

a) Epidémiologie - Fréquence

- 1 - En pays tempérés
- 2 - En régions tropicales

b) Aspects anatomocliniques - Diagnostic positif

1 - Rappel clinique

- 1-1 L'anamnèse
- 1-2 Les aspects cliniques
- 1-3 L'évolution

2 - Examens biologiques

- 2-1 Bilan biologique conventionnel
- 2-2 Anomalies biologiques paranéoplasiques
- 2-3 L'alpha-foeto-protéine

3 - Examens complémentaires

- 3-1 La radiologie pulmonaire
- 3-2 La scintigraphie hépatique
- 3-3 L'artériographie
- 3-4 La laparoscopie
- 3-5 La ponction biopsie du foie

c) Facteurs étiologiques du C. P. F.

- 1 - Rôle des facteurs écologiques
- 2 - Rôle de l'alimentation
- 3 - Rôle des facteurs infectieux (parasitaires et viraux)
 - 3-1 Les parasitoses
 - 3-2 Le virus de l'hépatite B
- 4 - L'hémochromatose primitive
- 5 - Facteurs prédisposants
 - 5-1 Importance du sexe
 - 5-2 Importance de la race

II - Le virus de l'hépatite B

- a) Caractéristiques morphologiques du virus de l'hépatite B
- b) Les différents marqueurs antigéniques du virus de l'hépatite B dans l'organisme
 - 1 - Dans le sérum
 - 2 - Dans le foie
- c) Epidémiologie mondiale de l'hépatite B

III- Relations entre le virus de l'hépatite B et le C. P. F.

- a) Arguments en faveur de la filiation
 - "Hépatite virale B - Cirrhose post hépatitique -C.P.F.".
 - 1 - Arguments épidémiologiques
 - 2 - Arguments cliniques
 - 3 - Arguments histopathologiques
 - 4 - Arguments sérologiques
 - 5 - Arguments génétiques virologiques en faveur du rôle oncogène du virus de l'hépatite B
- b) Etude analytique des différents marqueurs antigéniques du virus de l'hépatite B au cours du C.P.F. en Afrique Noire
 - 1 - L'antigène de surface (HBs)
 - 2 - L'anticorps de surface (anti HBs)
 - 3 - L'anticorps antinucléocapsidique (anti HBc)
 - 4 -Le système antigène HBe - anticorps anti HBe
- c) Support génétique prédisposant au portage chronique du virus, et au rôle oncogène du virus dans le C.P.F.
 - 1 - Le facteur racial
 - 2 - Le sexe
 - 3 - L'hérédité
 - 4 - L'environnement

I - LE CANCER PRIMITIF DU FOIE

a) Epidémiologie - Fréquence (tableau I)

La grande fréquence du C.P.F. dans diverses régions tropicales ne manque pas d'être impressionnante. Rare dans les pays tempérés comme l'EUROPE (à l'exception de la GRECE) et les ETATS-UNIS, le C.P.F. (carcinome hépatocellulaire) s'est révélé être le processus tumoral malin le plus répandu dans certaines régions du monde, en particulier en AFRIQUE et en EXTREME ORIENT. Par rapport à l'Europe Occidentale, il est environ 10 fois plus fréquent dans le Sud-Est Asiatique et 100 fois plus dans certaines régions d'Afrique Noire Inter Tropicale.

1) En pays tempérés

L'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas par an et pour 100 000 habitants) varie entre 1 et 3 cas pour 100 000 habitants.

Depuis quelques années, l'augmentation régulière de la fréquence des cirrhoses dégénérées dans les pays développés est incontestable. Elles figurent désormais en bonne place parmi les causes de décès des cirrhotiques. Actuellement le C. P. F. constitue l'évolution habituelle de 5 à 25 % des cirrhoses.

On constate que dans 75 % des cas, le processus néoplasique s'est greffé sur une cirrhose pré-existante. La nature des cirrhoses cancérisées semble variable en fonction des zones tempérées concernées : en FRANCE les pourcentages respectifs de cancérisation sur cirrhoses alcooliques et cirrhoses post-hépatitiques sont de 90 % et 10 %. Aux ETATS-UNIS et en GRANDE BRETAGNE, la proportion des cirrhoses éthyliques semble nettement inférieure, de l'ordre de 20 à 50 % (33-50-56-60).

Sur le plan histologique, il s'agit dans 95% des cas d'hépatomes, dans 5% des cas d'hépatocholangiomes et cholangiomes.

Enfin, l'âge moyen des patients atteints de C.P.F se situe autour de 60 ans, et la prédominance masculine est écrasante (90% des cas).

2) En régions Tropicales

L'incidence annuelle varie beaucoup plus en fonction des zones géographiques concernées :

- au Sud Est Asiatique, l'incidence annuelle du C. P. F. est de 10 à 50 pour 100 000 habitants dans les pays où il est le plus fréquemment rencontré (Formose - Chine - Sud-Vietnam - Thaïlande).

- en Afrique Tropicale, elle varie entre 75 et 150 pour 100 000 habitants dans les pays à très forte endémie (Sénégal-Mozambique), à 10 pour 100 000 dans les régions à faible endémie (zones forestières de l'Afrique Equatoriale). L'incidence la plus élevée est trouvée en Afrique Sahélienne (Sénégal surtout, mais aussi Mali, Niger, Haute-Volta) et dans le Sud Est africain (Mozambique surtout, mais aussi Afrique du Sud). Entre ces deux pôles, la fréquence du C. P. F. diminuerait au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'Equateur, c'est à dire des zones forestières. En effet il y a moins de malades hospitalisés pour C. P. F. dans les hôpitaux de Libreville (Gabon) et d'Abidjan (Côte d'Ivoire) que dans ceux de Dakar (Sénégal) et Bamako (Mali).

Dans la majorité des cas le C. P. F. naît sur un foie de cirrhose : selon SANKALE (58), c'est le cas pour 65 % des C.P.F. de l'africain, "et s'il n'est pas cirrhotique, le foie non tumoral est altéré et présente à des degrés divers des lésions de mésenchymatose ou de fibrose". On admet volontiers que cet état pré-cancereux est avant tout d'origine post-hépatique, certainement exempt du moindre apport éthylique. Cependant, si dans 90 % des cas, l'hépatome se greffe sur un foie déjà remanié, cirrhotique, fibreux ou infiltré de lymphocytes et d'histiocytes (58), dans 10 % des cas le tissu hépatique extra-tumoral est sain (les cancérisations sur foie normal étant d'autant plus fréquentes qu'il s'agit de malades plus jeunes).

TABLEAU I

=====

PAYS	FREQUENCE DE L'HEPATOME	
	Incidence annuelle pour 100.000 habitants*	Pourcentage autopsique **
<u>AFRIQUE</u>		
Forte incidence		
- Mozambique	150	13
- Sénégal	75 - 100	16
- Afrique du Sud (Bantous)	30	14
- Ghana	30	-
Faible incidence		
- Kenya	10	-
- Nigeria	6	-
- Ouganda	10	-
<u>ASIE</u>		
Forte incidence		
- Chine	14	-
- Taïwan (Formose)	20	5,5
- Thaïlande	10 - 50	-
- Sud Vietnam		7
Faible incidence		
- Hong Kong	6	-
- Singapour	6	-
- Japon	10	2,4
<u>PAYS TEMPERES</u>		
Forte incidence		
- Grèce	10	2,2
Faible incidence		
- Amérique du Nord, du Sud et Europe	1 à 3	0,2 - 0,8

* Incidence annuelle: nombre de cas d'hépatomes par an pour 100.000 habitants.

** Pourcentage autopsique: pourcentage d'hépatomes sur le nombre total d'autopsies

FREQUENCE DE L'HEPATOME DANS DIFFERENTES REGIONS DU MONDE

Toujours pour SANKALE, il s'agit d'hépatome dans 95 % des cas.

L'âge moyen d'apparition du C. P. F. est beaucoup plus précoce chez l'africain que chez l'européen : il se situe autour de 35-45 ans, suivant de 4 à 5 années l'apparition de la cirrhose. La prédominance masculine est également écrasante.

Le C. P. F., qui représente 56 % des cancers diagnostiqués au Mozambique et 24, 4 % au Sénégal, constitue donc un véritable fléau dans ces pays d'Afrique Tropicale, d'autant plus que le traitement curatif est inexistant et que le décès survient dans les semaines ou les mois qui suivent le diagnostic. Rappelons que dans ces contrées, seul l'hépatome connaît une fréquence insolite, tandis que les autres cancers (cholangiomes, angiosarcomes, kuppfferomes etc...) n'y semblent pas plus répandus qu'ailleurs.

b) Aspects anatomocliniques - Diagnostic positif

L'analyse épidémiologique montre que les facteurs géographiques impriment au C. P. F. des variations de fréquence considérables ; ces mêmes facteurs géographiques impriment au C. P. F. d'incontestables particularités sur le plan des circonstances d'apparition, du tableau clinique et du contexte paraclinique :

- Dans les pays tempérés, l'hépatome complique une cirrhose habituellement déjà connue et tenue pour éthylique ; la néoplasie est d'évolution sournoise, souvent masquée par la cirrhose associée. Autrefois surtout de découverte nécropsique, le diagnostic de C. P. F. est aujourd'hui plus souvent fait du vivant du malade grâce au développement des moyens d'exploration hépatique et au dosage de l'Alphafœtoprotéine (A. F. P.).

- En pays tropical, c'est l'hépatome qui domine la scène et sert de révélateur à une cirrhose sous jacente (qui n'existe pas toujours).

1 - Rappel clinique

1-1 L'anamnèse

- En zones tropicales, elle permet de retrouver un antécédent ictérique chez 25 à 30 % des malades atteints de C. P. F. (47) tandis que ce même antécédent n'est noté que dans moins de 10 % des cas dans les groupes témoins.

- En zones tempérées, il ne semble pas que l'ictère tienne une place privilégiée dans les antécédents des hépatomes : BERNADES (6) ne le retrouve que dans 8 % des cas en France, mais les auteurs anglo-saxons le signalent dans 15 à 20 % des cas.

1-2 Aspects cliniques

Quelque soit sa structure histologique, le C. P. F. se présente sous 4 formes cliniques essentielles :

- La forme tumorale massive est de loin la plus fréquemment rencontrée en pays tropical (75 % des cas environ). La douleur est en général le premier signe amenant le malade à consulter ; la découverte d'une hépatomégalie monstrueuse dure, manifestement tumorale, d'une cachexie massive, d'une ascite hémorragique, d'une circulation collatérale, permettent très souvent d'affirmer le diagnostic.

- La forme cirrhotique est la plus répandue en pays tempérés (6) (40). En général le malade se présente comme un cirrhotique banal et c'est une analyse séméiologique serrée qui fait soupçonner la dégénérescence et demander les examens complémentaires indispensables : parmi les signes suspects de dégénérescence, les douleurs hépatiques, la décompensation brutale de la cirrhose, l'aggravation rapide de l'état général, la transformation hémorragique de l'ascite, l'augmentation rapide du volume du foie, les accidents hypoglycémiques, l'apparition de métastases, sont les plus évocateurs. De toute manière, le clinique ne permet au mieux qu'un soupçon, jamais une certitude.

- La forme fébrile, pseudosuppurative, est beaucoup moins fréquente : elle évoque cliniquement un abcès hépatique, mais là aussi l'amaigrissement considérable oriente le diagnostic.

- La forme ictérique, plus rare, réalise cliniquement un tableau du type obstructif avec cholestase

1-3 L'évolution

Elle est rapidement désastreuse dans les semaines ou les quelques mois qui suivent l'apparition des premiers signes : le décès survient par cachexie, coma hépatique, ou hémorragie massive.

2 - Examens biologiques

2-1 Le bilan biologique hépatique conventionnel apparaît sans grande valeur diagnostique : nous retiendrons surtout que l'existence d'une augmentation isolée des phosphatases alcalines, syndrome de cholestase anictérique (absence d'hyperbilirubinémie), et d'une élévation des alpha-2- globulines, inhabituelles au cours d'une cirrhose banale, doit faire évoquer une greffe néoplasique (58).

2-2 Les anomalies biologiques paranéoplasiques n'ont qu'une valeur de présomption : l'hypoglycémie, la polyglobulie, l'hypercalcémie sont les perturbations les moins rares.

2-3 La recherche de l'A. F. P. a beaucoup plus d'intérêt.

- L'A. F. P. a été identifiée pour la première fois dans le sérum de malades porteurs d'hépatomes par TATARINOV (70) en 1964.

Cette découverte a eu un grand retentissement et depuis, de nombreux auteurs ont confirmé l'association fréquente de l'A. F. P. et du C. P. F. Actuellement la recherche de l'A. F. P. est systématique au cours de l'établissement du diagnostic du C. P. F. ; il est cependant nécessaire de préciser ce que peut en attendre le clinicien.

- L'utilisation des méthodes radioimmunologiques, très sensibles comme test de détection, a fait perdre en spécificité ce que la réaction a gagné en sensibilité.

.La première méthode utilisée, "l'immunodiffusion par la technique d'OUCHTERLONY", peu sensible, ne se positive que pour des taux très élevés d'A. F. P. , de l'ordre de 10 microgramme/ml (microgr/ml). La positivité de cette réaction immunologique standard est ainsi presque toujours synonyme de C. P. F. ou de tératoblastome testiculaire.

.Avec le dosage radioimmunologique dont la sensibilité est de l'ordre du nanogramme/ml (nanogr/ml), l'A. F. P. a été détectée non seulement dans différentes affections hépatiques autres que le C. P. F. , mais aussi chez l'adulte normal :

* Chez le sujet sain, l'A. F. P. est présente à l'état physiologique à des taux de l'ordre de 5 à 20 nanogr/ml. Chez la femme enceinte, des taux sériques plus élevés de l'ordre de 100 à 800 nanogr/ml sont habituels (52), l'A. F. P. étant une protéine foetale et la protéine majeure de l'embryon à un stade précoce de son développement.

* En pathologie, l'augmentation du taux circulant de l'A. F. P. n'est pas spécifique de l'hépatocarcinome primitif puisqu'on le détecte aujourd'hui à des taux élevés dans les tératoblastomes testiculaires, mais aussi dans certaines hépatites virales, certains cancers secondaires du foie, certaines cirrhoses non dégénérées et même certains cancers primitifs extrahépatiques (estomac, pancréas, vésicule), mais dans ces cas là les dosages de BOREL - GIRAUD (13) ont montré des taux bas d'A.F.P. inférieurs à 1 microgr/ml dans l'immense majorité des cas.

- Pour interpréter les résultats du laboratoire on devra donc tenir compte de la méthode de mise en évidence de l'A. F. P. et du contexte clinique :

. La présence d'A. F. P. affirmée par les méthodes classiques d'immunodiffusion et correspondant à des chiffres très élevés (supérieur à 10 microgr/ml) sera presque toujours synonyme d'hépatome ou de tératoblastome, à l'exception de quelques très rares cas de cancers secondaires du foie (13).

L'absence d'A. F. P. toujours par ces mêmes méthodes standards, ne signifie pas pour autant qu'il n'y ait pas de C. P. F. ; en effet, certains hépatomes sécrètent peu d'A. F. P. et les cholangiomes n'en sécrètent pas.

. Par les méthodes radioimmunologiques, la présence d'A. F.P. à des taux bas ou modérés (inférieur à 1 microgr/ml) posera de grandes difficultés diagnostiques entre un hépatome peu sécrétant et une des nombreuses autres affections A. F. P. peu sécrétantes également. Cette méthode restera finalement intéressante dans la surveillance de l'évolution des cirrhoses, qui représentent une population à haut risque oncogène ; il conviendra de répéter les dosages à intervalles réguliers, et toute augmentation progressive du taux sérique de l'A. F. P. pourra ainsi révéler précocement la survenue de la dégénérescence hépatique. Par contre un dosage unique de l'A. F. P. dans une population à haut risque oncogène ne pourra jamais, à l'exception de taux très élevés (supérieur à 10 microgr/ml), être un argument diagnostic catégorique de cancérisation ; il pourra tout au plus être un excellent argument de suspicion qu'il faudra rattacher à la clinique et aux autres examens paracliniques.

. La présence d'A. F. P. à des taux compris entre 1 et 10 microgr/ml ne permet plus aujourd'hui de poser à coup sûr le diagnostic de C. P. F. En effet certaines autres affections hépatiques chroniques telles que "cancers secondaires du foie" ou "cirrhoses non dégénérées" (13) peuvent, exceptionnellement il est vrai, avoir une activité "A. F. P. sécrétrice" prononcée.

Dans le travail que nous proposons, nous avons recherché l'A. F. P. dans une population d'hépatopathies chroniques sévères à haut risque oncogène, par la méthode radioimmunologique, à une seule reprise, afin de disposer d'un élément d'orientation supplémentaire pour le diagnostic de C. P. F.

3 - Les examens complémentaires

Ils sont pratiquement indispensables en pays tempérés pour affirmer le diagnostic.

3-1. La radiographie pulmonaire de face peut révéler une déformation de l'hémicoupe diaphragmatique droite. Elle peut aussi révéler la présence de métastases pulmonaires.

3-2. La scintigraphie hépatique est particulièrement décevante dans le C. P. F. en raison de la fréquence de la cirrhose associée qui montre à elle seule le plus souvent une image anormale.

3-3. L'artériographie coeliaque et mésentérique supérieure montrent presque toujours des anomalies caractéristiques : au temps paranchymateux, on note des zones hypervascularisées ou, au contraire pauvrement injectées. Au temps veineux, un aspect de retour veineux précoce et parfois une thrombose portale. Cette technique est surtout intéressante pour le diagnostic morphologique et topographique ; indispensable en préopératoire lorsqu'une tentative d'excision de la tumeur hépatique est envisagée. Elle n'est pratiquement jamais utilisée en zones tropicales.

3-4. La laparoscopie est une étape capitale du diagnostic, très couramment pratiquée chez nous, moins souvent réalisée en zones tropicales pour des raisons matérielles. Dans le C. P. F. , elle permet le diagnostic dans 60 à 65 % des cas, hésite sur le caractère primitif ou secondaires des lésions tumorales dans environ 30 % des cas. Elle permet de réaliser des biopsies sur les zones néoplasiques.

3-5. La Ponction Biopsie du Foie (P. B. F.). Elle peut être réalisée à l'aveugle par voie intercostale ou dirigée sous contrôle laparoscopique. Les dangers de cet examen ne doivent pas être surestimés ; celui de greffe néoplasique sur le trajet de la ponction est plus théorique que réel.

Le risque hémorragique semble plus sérieux : en réalité à condition de vérifier l'absence d'anomalie majeure de l'hémostase, les accidents sont exceptionnels.

La rentabilité diagnostique de la ponction biopsie dirigée, sous contrôle laparoscopique est excellente : certains auteurs (26) font état de pourcentages de l'ordre de 95 %. La rentabilité des biopsies aveugles par voie intercostale est nettement inférieure, de l'ordre de 70 % (26).

A l'aveugle ou dirigée elle apporte ainsi dans la plupart des cas la preuve histopathologique formelle du diagnostic :

- Hépatome malin dans 95 % des cas à Dakar pour SANKALE (58), dans 84 % des cas en France pour BERNADES (6). Il s'agit d'une forme histologique reproduisant plus ou moins parfaitement la morphologie et l'agencement cellulaire du parenchyme hépatique.

- Cholangiome malin dans 5 % des cas en Afrique Tropicale (58) et environ 3 % des cas en Europe (6). Ses cellules se rapprochent des cellules de revêtement excréto-biliaires. Pour certains auteurs, le cholangiome dérive des canaux biliaires intrahépatiques et serait une variété de cancer des voies biliaires ; pour d'autres le cholangiome malin dérive de l'hépatocyte comme pour l'hépatome.

- L'hépatocholangiome juxtapose les deux précédentes structures cellulaires. Il s'agit d'une forme de passage rarement rencontrée.

En Pays Tropical, la P. B. F. permet aussi de révéler, lorsqu'elle existe, la nature de la cirrhose sous-jacente au C. P. F. : il s'agit dans la majorité des cas de cirrhoses post-hépatiques. En France, la prédominance des cirrhoses d'origine éthylique n'est plus à démontrer.

c) Facteurs étiologiques du C. P. F.

La haute fréquence du C. P. F. dans certaines régions du globe, et tout particulièrement en Afrique de l'Ouest et du Sud, a conduit à rechercher l'existence d'un dénominateur oncogène commun à ces régions à haut risque. Les recherches se sont effectuées dans les principales voies suivantes : rôle des facteurs écologiques généraux ; rôle de l'alimentation ; des processus infectieux parasitaires et viraux ; de l'hémochromatose ; facteurs prédisposants.

1 - Le rôle des facteurs écologiques généraux (climat, pluviosité, ensoleillement, composition du sol) n'a pas été longtemps retenu. En Afrique, des régions à caractéristiques climatiques et telluriques identiques diffèrent entre elles d'une manière très significative quant à la fréquence du C. P. F.

2 - Le rôle de l'alimentation a retenu plus longtemps l'attention. Les régions du C. P. F. sont considérées comme régions de "disette" dans lesquelles l'insuffisance et les déséquilibres alimentaires interviennent comme toile de fond de toute la pathologie locale.

+ L'insuffisance et les déséquilibres s'extériorisent très tôt, illustrés par le KWASHIORKOR (carence protéidique et surcharge en hydrate de carbone) dont les conséquences immédiates sont la constitution d'une impressionnante stéatose hépatique. Nutritionnistes et cancérologues ont considéré alors comme indiscutable la filiation
KWASHIORKOR - STEATOSE HEPATIQUE - CIRRHOSE NUTRITIONNELLE -
C. P. F. En fait l'école Dakaroise avec PAYET, CAMAIN, SENEAL a démontré que la stéatose hépatique du KWASHIORKOR n'évolue spontanément jamais vers la cirrhose.

+ Le rôle direct de substances toxiques nutritionnelles expérimentalement cancérigènes et présentes dans l'alimentation de l'africain, est considéré comme essentiel par certains auteurs. Citons les carbures cycliques comme le

benzopyrène retrouvés dans le poisson séché et fumé, consommé par de nombreuses populations en Afrique. Mais surtout, en matière de substances toxiques cancérigènes d'origine nutritionnelle, citons le rôle joué par l'AFLATOXINE en Afrique et par l'ALCOOL en Pays Tempérés.

- L'AFLATOXINE est une substance produite par un "aspergillus Flavus" contaminant les arachides dont certaines populations (Afrique de l'Ouest) font grande consommation. Si tous les arguments expérimentaux sont en faveur du rôle hépatocarcinogène de l'aflatoxine, ses propriétés oncogènes n'ont jamais pu être confirmées chez l'homme (49).

- L'ALCOOL représente dans les pays occidentaux, en particulier la France, la substance hépatotoxique et hépatocarcinogène la plus répandue. La filiation "HEPATITE ETHYLIQUE - CIRRHOSE ETHYLIQUE - C. P. F. " représente actuellement en pays tempérés l'évolution normale de 5 à 25 % des cirrhoses éthyliques selon les auteurs.

3) Rôle des facteurs infectieux, parasitaires et viraux

+ Les parasitoses

En Extrême Orient, le rôle des distomatoses a été très étudié et il n'est pas impossible qu'elles aient un certain rôle favorisant sur le C. P. F. par le biais des lésions hépatiques qu'elles entraînent. Mais cette parasitose est inexistante en Afrique.

- Au Mozambique, PRATES a retrouvé une contamination par SHISTOSOMA MANSONI chez 100 % des cas de C. P. F. La présence du même % de contamination de la population témoin a enlevé toute valeur à ses constatations. D'ailleurs la shistosomiase intestinale est fréquente dans certains pays où le C. P. F. est rare (Egypte - Antilles françaises). En fait actuellement aucun

facteur parasitaire n'a vraiment été retenu comme agent étiologique du C. P. F.

+ Le virus de l'hépatite B

L'approche épidémiologique avait permis depuis 25 ans à l'école dakaroise, autour de Monsieur PAYET, de présenter et d'avancer qu'il existe d'« étroites corrélations entre l'hépatite virale et l'hépatome malin de l'africain. L'hypothèse de la filiation "HEPATITE VIRALE - CIRRHOSE POST-HEPATITIQUE - C.P.F." s'affirme de plus en plus depuis la découverte de l'antigène Australia (Cf. B - III - a).

4) L'hémochromatose primitive représente en France le terrain de 2 à 4 % des Cancers Primitifs du Foie. Elle semble inexistante dans les pays africains à haute endémie de C. P. F.

5) Facteurs prédisposants

Les observations épidémiologiques ont conduit à remarquer qu'à côté de facteurs étiologiques, la transformation maligne nécessite l'intervention de facteurs prédisposants. Nous retiendrons :

+ L'importance du sexe

La prédominance masculine est indiscutable.

+ L'importance de la race

La race noire apparaît plus prédisposée au C. P. F. que la race blanche, comme l'a soulignée la fréquence extrême du C. P. F. chez le noir africain vivant au Sud du fleuve "Sénégal", en opposition avec sa rareté chez le MAURE de race blanche vivant au Nord du Fleuve Sénégal dans un cadre écologique et social pourtant identique. Il est fort probable que ces facteurs prédisposants aient un support génétique.

Les quelques observations de "familles à C. P. F." apportent un argument supplémentaire à cette hypothèse.

En réalité, il semble que tous les facteurs d'agression du parenchyme hépatique puissent favoriser une transformation maligne à long terme, sans être isolément des agents étiologiques directs. A côté de facteurs prédisposants ayant un support génétique très probable, nous retiendrons surtout les rôles joués par l'hépatite virale chronique active et par l'alimentation dans le conditionnement du terrain cancéreux africain.

II - LE VIRUS DE L'HEPATITE B

a) Caractéristiques morphologiques du virus de l'hépatite B

La forme complète et infectante du virus de l'hépatite B correspond à la particule "en cocarde" observée par DANE (18) au microscope électronique. Il s'agit d'un virus enveloppé, de 42-45 nanomètre (nanom) de diamètre :

- La partie périphérique de la particule de DANE représente l'enveloppe virale ; c'est elle qui porte la spécificité antigénique "AUSTRALIA", encore appelée Antigène HBs (pour "Hepatitis B surface Antigen"). Cette enveloppe se retrouve également à l'état libre dans les sérums Antigène HBs positifs, correspondant à un excès de matériel viral circulant observé par DANE sous forme de petites particules "sphériques et tubulaires" : ces formations sont également porteuses de la spécificité antigénique AUSTRALIA, mais n'ont pas de pouvoir infectant.

- La partie centrale ou nucléocapside mesure 27-28 nanom de diamètre. Elle contient un A. D. N. viral associé à un A. D. N. polymérase : la nucléocapside a une spécificité antigénique différente de celle de l'enveloppe virale. Ce nouvel antigène a été dénommé Antigène HBc (pour Hépatitis B Core).

b) Les différents marqueurs antigéniques du virus de l'hépatite B dans l'organisme

Le virus de l'hépatite B est marqué par trois systèmes "antigène - anticorps" présents dans l'organisme :

Antigène HBs - anticorps anti-HBs

Antigène HBc - anticorps anti-HBc

Antigène HBe - anticorps anti-HBe

1) Dans le sérum

Dans le sérum, seul l'Antigène HBc n'a jamais été mis en évidence.

- L'antigène de surface HBs (ou Australia) est fréquemment rencontré dans la circulation au cours des infections par le virus de l'hépatite B : c'est l'antigène des particules sphériques, tubulaires et de la surface des particules de DANE. Il est à l'origine de la fabrication par l'organisme d'anticorps anti-HBs qui témoignent de la guérison de la maladie (à l'exception des hépatites virales fulminantes).

- L'antigène nucléocapsidique "Antigène HBc" n'existe pas à l'état libre circulant. Seul l'anticorps anti-HBc peut être détecté dans le sérum ; il est retrouvé chaque fois que l'antigène HBs est présent dans la circulation . En outre il est possible que certains porteurs chroniques du virus de l'hépatite B n'aient pas d'antigène HBs dans leur sérum, mais on détecte alors l'anticorps anti-HBc à des titres élevés seul témoin de la présence du virus dans le foie des malades(86) :
" l' anticorps anti-HBc à des titres élevés apparaît être ainsi un meilleur témoin de l'infection virale que l'antigène HBS.

- Enfin un troisième antigène, l'antigène HBe, a été décrit par MAGNIUS (31) en 1972 dans le serum de sujets infectés par le virus de l'hépatite B. Cet antigène ne se rencontre pas en dehors de la présence du virus dans le sérum. Pour certains auteurs, (77) (75) (38), l'antigène HBe "paraît être un marqueur extrêmement précieux susceptible d'indiquer la chronicité d'une infection à virus de l'hépatite B et son potentiel évolutif".

+ Très rarement retrouvé dans les hépatites aiguës banales, il semble souvent présent dans les hépatites qui évoluent vers la chronicité et chez les hémodialysés.

+ A l'opposé l'anticorps anti-HBe serait très fréquemment décelé chez les porteurs sains, jamais dans les hépatites chroniques.

Ainsi au cours des infections chroniques à virus de l'hépatite B, l'étude du système "Ag HBe-anti HBe" permettrait de distinguer les sujets atteints d'hépatite chronique active des vrais porteurs sains qui possèdent au contraire plus volontiers l'anticorps anti-HBe. Il existe une corrélation significative entre la présence de l'antigène HBe et la présence de particules de DANE, support du caractère infectant.

2) Dans le foie.

La présence de l'antigène HBs ou de l'anticorps anti-HBc à titres élevés dans le sérum n'est qu'un reflet indirect de l'infection virale qui se produit au niveau du foie. En utilisant des anticorps spécifiques marqués à la fluoresceïne, les différents marqueurs antigéniques du virus de l'hépatite B ont été mis en évidence dans les hépatocytes infectés :

- L'antigène HBs a été détecté dans le cytoplasme.

- L'antigène HBc, lui, paraît exclusivement situé dans le noyau.

- L'antigène HBe a été retrouvé dans le cytoplasme des hépatocytes provenant de porteurs chroniques antigène HBs et antigène HBe positifs.

c) Epidémiologie mondiale de l'hépatite B

L'importance de l'endémie "hépatite B" ne peut être appréciée que de façon imparfaite par la seule étude de la fréquence de l'antigénémie HBs dans la population générale (donneurs de sang) ; en effet l'introduction de l'ensemble des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B, dont certains sont d'une grande sensibilité (anticorps anti-HBc) permet aujourd'hui une étude épidémiologique beaucoup plus précise : ainsi au Sénégal, si 12 % des donneurs de sang sont antigène HBs positifs, en réalité près de 60 % ont été contaminés par le virus de l'hépatite B comme le montre la recherche de tous les marqueurs viraux (antigène HBs ; anticorps anti-HBs ; anticorps anti-HBc).

Faute d'études suffisantes, nous nous contenterons d'apprécier l'endémie hépatitique mondiale par la seule recherche de l'antigène AUSTRALIA.

Ainsi en se référant au tableau II (1ère colonne), nous constatons :

- Que l'Amérique et l'Europe, à l'exception de la Grèce, semblent peu atteints : 0,1 % à 0,5 % de la population est porteuse de l'antigène HBs par les méthodes d'immuno-diffusion et d'électroimmunodiffusion.

- Qu'à l'opposé, en Asie et en Afrique Noire la prévalence de l'antigène HBs est très élevée : 2,5 à 15 % de la population générale est porteuse de l'antigène HBs, par les mêmes méthodes standards.

Ce portage de l'antigène de surface mérite quelques précisions :

- La prédominance masculine est nette en Afrique (Sénégal en particulier) ; ailleurs elle paraît faible.

- La contamination, qui se fait en Europe et aux Etats Unis vers l'âge de la puberté, est beaucoup plus précoce en Afrique :

. au Sénégal, la prévalence de l'antigène HBs atteint sa fréquence maximum vers l'âge de 7 ans.

. En OUGANDA, pour PRINCE (46), la plupart des infections par le virus de l'hépatite B se produisent dans les deux premières années de la vie. Le jeune âge de contamination serait pour PRINCE un facteur déterminant pour assurer ultérieurement un passage à la chronicité de l'antigénémie Australia; ceci pourrait être rattaché à l'immaturité immunologique de l'âge prépubertaire, particulièrement celle liée au système lymphocytaire thymodépendant, créant un état de tolérance immunitaire vis à vis des antigènes viraux.

- La stabilité du portage chronique de l'antigène HBs est la règle dominante en Afrique : pour PAYET (41) ce portage chronique s'accompagne extrêmement souvent (80 % des cas) de lésions hépatiques anatomiques et il est difficile d'affirmer en Afrique qu'un porteur chronique est sain sans étude histologique.

On voit donc que l'endémie hépatitique B présente de très grandes variations géographiques : en pays tropicaux, la prévalence de l'antigène HBs apparaît 10 à 150 fois plus élevée dans la population générale qu'en certains pays tempérés. On est en fait surtout frappé par la superposition géographique des zones d'hyperendémie hépatitique B avec celles où le C. P. F. est très fréquent (carte - tableau II).

TABLEAU II
=====

FREQUENCE DE L'HEPATITE B (Antigénémie HBs en %)		FREQUENCE DE L'HEPATOME	
POPULATIONS TEMOINS	MALADES ATTEINTS de C.P.F.	INCIDENCE ANNUELLE*	POURCENTAGE AUTOPSIQUE **
AFRIQUE			
Forte incidence			
- Mozambique	15 %	60 %	150
- Sénégal (46) (47)	9 - 12 %	60 %	75 - 100
- Ghana	6 - 9 %		30
Faible incidence			
- Afrique du Sud (BANTOUS)	3 %		30
- Kenya	6 %	26 %	10
- Nigeria	5 %	40 %	6
- Ouganda (46) (81) (82)	5 %	50 %	10
ASIE			
Forte incidence			
- Sud Vietnam (83)	6 - 10 %		20
- Taiwan (72)	14 %	50 - 80 %	10 - 50
- Thaïlande	10 %	25 %	14
- Chine			
Faible incidence			
- Hong Kong	4 %	35 %	6
- Japon (39)	2,5 %	37 %	10
- Singapour (62)	4 - 7,5 %	35 %	6
PAYS TEMPERES			
Forte incidence			
- Grèce (23) (78)	4 %	31 %	10
Faible incidence:			
- Amérique du Nord et du Sud	0,1 à 0,5 %		1 - 3
- Europe (71)	0,1 à 0,5 %	6 - 35 %	

* Incidence annuelle : nombre de cas d'hépatomes par an et pour 100 000 habitants

** Pourcentage autopsique : pourcentage d'hépatomes sur le nombre total d'autopsies

FREQUENCES MAJEURES COMPAREES DE L'HEPATITE B
ET L'HEPATOME DANS DIFFERENTES REGIONS DU MONDE

III - RELATIONS ENTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE B ET LE CANCER PRIMITIF DU FOIE

a) Arguments en faveur de la filiation

"Hépatite virale - Cirrhose post hépatitique - C. P. F. "

L'ensemble des enquêtes faites dans le monde a souligné à l'évidence qu'il existe d'étroites corrélations entre l'antigène AUSTRALIA et le C. P. F. ; le portage de l'antigène HBs se révèle très supérieur parmi les C. P. F. que dans la population générale. De ces constatations, deux grandes questions viennent à l'esprit : le portage de l'antigène HBs est-il la conséquence d'un état de dépression immunitaire créé par la cancérisation hépatique, ou au contraire est-ce le virus de l'hépatite B qui détermine l'apparition du C. P. F. ? Aujourd'hui de nombreux arguments prêchent en faveur de cette dernière hypothèse et il devient possible de préciser la corrélation "virus de l'hépatite B et hépatome".

1) Arguments épidémiologiques :

L'analyse des données épidémiologiques regroupées dans le tableau III permet de mettre en évidence une correspondance épidémiologique étroite entre les zones à forte incidence d'hépatite et celles où le C. P. F. est fréquent : il existe une étonnante superposition géographique (cartes) entre les régions à très haute incidence d'hépatite et d'hépatome.

2) Arguments cliniques :

Un antécédent ictérique est retrouvé chez 30 à 50 % des C. P. F. en zone tropicale (47). En zone tempérée, l'ictère occupe une place plus modeste dans le passé des malades atteints de C. P. F. (15 à 20 % pour les auteurs anglosaxons).

TABLEAU III

	EUROPE AMERIQUE DU NORD AMERIQUE DU SUD		AFRIQUE		SUD EST ASIATIQUE	
	Faible incidence	Forte incidence	Faible incidence	Forte incidence	Faible incidence	Forte incidence
ANTIGENE HBs DANS LA POPULATION (en %)	0,1 - 0,5	1 - 5	3 - 10	10 - 15	2 - 10	10 - 15
INCIDENCE ANNUELLE DE L'HEPATOME pour 100.000 habitants	1 - 3	10	10 - 30	30 - 150	10	10 - 50

CORRELATIONS ENTRE L'IMPORTANCE DE L'ENDEMIC DE L'HEPATITE B (ANTIGENE HBs)

ET LA FREQUENCE DU C. P. F.

ANTIGENE HB_s



18- Pourcentage de l'antigènémie HB_s (electro-immunodiffusion) dans les populations de donneurs de sang.

HEPATOME



- Pourcentage du nombre d'hépatomes par rapport au nombre total d'autopsies (pourcentage autopsique hépatome)

3) Arguments histopathologiques :

- Toutes les statistiques, quelque soit leur origine géographique, s'accordent à souligner la fréquence de l'association Cirrhose - C. P. F. Chez l'africain, la cirrhose communément associée à l'hépatome présente tous les caractères anatomiques des formes post-hépatiques

- Les techniques d'immunodiffusion sur des coupes histologiques du tissu hépatique mettent en évidence les marqueurs du virus de l'hépatite B dans le parenchyme hépatique des sujets atteints de C. P. F. (19) :

+ L'antigène HBs a ainsi été détecté dans le cytoplasme des hépatocytes situés en zones cirrhotiques et tumorale,

+ L'antigène HBc dans les noyaux et le cytoplasme des cellules péri-tumorales,

+ L'antigène HBe dans le cytoplasme des hépatocytes en zones cirrhotique et tumorale.

- Le microscope électronique suggère la présence de particules "VIRUS - LIKE" dans les hépatocytes tumoraux (12) (15).

4) Arguments sérologiques :

- Sous toutes les latitudes, le taux de portage de l'antigène HBs est nettement plus élevé chez les malades atteints d'hépatome que dans les populations témoins (tableau II ; colonnes 1 et 2) : en Afrique, l'antigène HBs est détecté dans le sérum de 25 à 60 % des sujets atteints de C. P. F.

- Plus récemment, la recherche de l'anticorps anti HBc, lui aussi témoin de la réplication virale lorsqu'il

est présent à des titres élevés et qui semble un marqueur beaucoup plus sensible et durable de l'infection par le virus de l'hépatite B, a montré que dans les populations du Mali et du Sénégal, la fréquence de cet anticorps varie respectivement de 70, 8 % à 92,5 % des cas chez les malades atteints d'hépatome, les valeurs étant respectivement de 25 et 26,2 % dans les populations témoins (34) ; ceci souligne que dans presque tous les cas, une infection par le virus de l'hépatite B précède ou accompagne le processus oncogène.

5) Arguments génétiques virologiques en faveur
du rôle oncogène direct du virus de l'hépatite B :

Ces arguments s'appuient sur l'étude des caractéristiques biochimiques et structurales du génome viral qui apparaît être un excellent candidat à l'intégration dans le génome de l'hépatocyte (il semble exister une certaine homologie de structure entre l'A. D. N. viral et l'A. D. N. cellulaire), et sur la présence d'une "A. D. N. polymérase - D. N. A. dépendante" d'information virale susceptible de réaliser de nombreuses copies du génome viral dans le noyau de l'hépatocyte, et donc d'en accroître les chances d'intégration. Les preuves du rôle oncogène direct pourrait être apportées par des expériences d'hybridisation et de transformation cellulaires in vitro.

La confrontation de ces informations apporte des arguments fondamentaux en faveur de l'étiologie virale, directe ou indirecte, du C. P. F. Sans affirmer que le virus de l'hépatite B est l'élément indispensable à la cancérisation hépatique, on peut admettre qu'il représente, dans les pays à forte endémie, un très important facteur d'induction, que ce soit par le biais indirect d'une cirrhose ou par l'intégration directe du génome viral dans celui de l'hépatocyte.

La preuve du rôle oncogène de l'infection par le virus de l'hépatite B sera apportée par les effets, sur le terrain,

et à long terme, d'une vaccino-prophylaxie contre l'hépatite virale B dans les régions où le C. P. F. est très répandu.

b) Etude analytique des différents marqueurs anti-géniques sérologique du virus de l'hépatite B au cours du C. P. F. en Afrique Noire

Pour cette étude, on dispose d'un triple système immunitaire :

- L'antigène HBs - anticorps anti HBs
- L'anticorps anti HBc (l'antigène HBc n'a jamais été mis en évidence dans le sérum)
- L'antigène HBe - anticorps anti HBe

Les travaux effectués sur le premier système sont de loin les plus nombreux, les deux autres étant de découverte plus récente.

1) L'antigène de surface (HBs ou Australia)

Sous toutes les latitudes, le taux de portage de l'antigène HBs est nettement plus élevé chez les malades atteints d'hépatome malin que chez les témoins. "Le Sénégal, le Mozambique, et l'Ouganda", tous trois terres d'élection du C. P. F. présentent des taux de portage les plus élevés d'Afrique Noire : alors que les pourcentages de virémie latente y sont entre 10 et 13 % de la population, ils passent entre 40 à 48 % chez les porteurs d'hépatome par les techniques d'immunodiffusion et d'électro-immunodiffusion. Par la méthode radioimmunologique, la plus sensible, PRINCE (47) a montré récemment qu'au Sénégal, si le pourcentage de virémie latente est compris entre 11 et 12 % de la population générale, ce taux dépasse 60 % parmi les malades atteints de C. P. F. Cette enquête a permis de préciser un certain nombre de facteurs d'apparition de cet antigène au cours du C. P. F. :

- Sur le plan étiologique, la prédominance masculine est discrète : 63 % contre 55 % chez la femme.

- Sur le plan anatomoclinique, la coexistence ou non d'une cirrhose ne semble avoir aucun effet : respectivement 57 et 54 % de résultats positifs.

- Sur le plan biologique, la prévalence de l'antigène HBs est nettement plus accusée (72 %) dans les cancers globulinosecrétants que dans les formes où la recherche de l'A. F. P. est négative (40 %).

- Sur le plan évolutif, le portage est stable.

2) L'anticorps de surface - anti HBs

Le taux des porteurs d'anticorps a toujours été relativement faible parmi les C. P. F. : par les méthodes radio-immunologiques, alors qu'on le retrouve chez 38 à 42 % de la population témoin, ce taux chute à 16-18 % parmi les malades atteints de C. P. F. (47) (35).

3) L'anticorps antinucléocapsidique - anti HBc

Une enquête récente de MAUPAS (34) effectuée dans les laboratoires de B. S. BLUMBERG mentionne dans des sérums de sujets atteints de C. P. F. provenant d'une part du Sénégal, d'autre part du Mali, des taux considérables respectivement de 92,5 % et de 70,5 %, tandis que les témoins ont des indices respectivement de 26,2 et 25 %.

Ceci suggère qu'une infection par le virus de l'hépatite B précède ou accompagne le processus dans une très forte majorité des cas.

4) Le système antigène HBe - anticorps anti HBe

Dans une étude elle aussi récente faite sur des patients sénégalais, en collaboration avec les facultés de Dakar et Tours, on note les résultats suivants :

		SUR 100 CONTROLES (dont 12 HBs positifs en D.R.I. (*))	:	SUR 103 C. P. F. dont 70 sont HBs positifs en D.R.I.
			:	
HBe	:	1 cas, soit 1 %	:	1 cas, soit 0,9 %
anti HBe	:	6 cas, soit 6 %	:	23 cas, soit 22 %

En rapportant ces chiffres uniquement aux sérums porteurs de l'antigène Australia, nous obtenons les résultats suivants :

		SUR 12 CONTROLES HBs positifs	:	SUR 70 C. P. F. HBs positifs
			:	
HBe	:	1 cas, soit 8,3 %	:	1 cas, soit 1,4 %
anti HBe	:	6 cas, soit 50 %	:	23 cas, soit 32,8 %

L'antigène HBe est donc peu fréquemment retrouvé parmi les sujets atteints de Cancers Primitifs du Foie porteurs de l'antigène Australia, tandis qu'on le rencontre à un taux significativement plus élevé parmi les sujets porteurs chroniques de l'antigène HBs dans la population témoin.

(*) Dosage Radio Immunologique

L'activité anti HBe apparaît semblable dans la population atteinte de C. P. F. et dans la population témoin. Ces résultats confirment ceux déjà publiés par WERNER (B. G.) et ses collaborateurs (84).

En résumé, on constate qu'au cours du C. P. F. la fréquence des deux marqueurs de réplication du virus de l'hépatite B "HBs et anti HBc à haut titre" se révèle beaucoup plus élevée que dans la population générale ;

- celle des anticorps anti HBs est relativement faible et en tout cas très inférieure à celle rencontrée dans la population témoin ;

- l'activité HBe, négligeable parmi les C. P. F., est significativement plus élevée dans la population témoin Australia positive ; l'activité anti HBe est la même chez les malades et les sujets sains.

c) Support génétique prédisposant au portage chronique du virus, et au rôle oncogène du virus dans le C. P. F.

Il existe dans le monde des millions d'individus porteurs chroniques du virus de l'hépatite B dans leur sérum. Parmi ces sujets, certains sont réellement sains, d'autres sont des malades qui s'ignorent. Comment devient-on porteur chronique ? De multiples observations conduisent à penser qu'il existe un certain nombre de facteurs prédisposants qui, rassemblés chez un même individu, réalisent le terrain de prédilection de l'hépatite chronique agressive, de la cirrhose post-hépatique, et du C. P. F. :

1- Le facteur social

Dans une même région géographique, avec des conditions écologiques et socioéconomiques, on constate que le pourcentage de l'antigénémie HBs et la fréquence des manifestations

cliniques liées à l'infection par le virus de l'hépatite B ne sont pas identiques dans toutes les races qui composent la population :

+ Ainsi dans la région du fleuve Sénégal, l'incidence "Hépatite - Hépatome" est 10 fois plus élevée chez les OUALOFFS, de race noire, que chez les MAURES, de race blanche.

+ A New York, dans la population blanche l'antigénémie HBs est de 0,1 % et l'incidence annuelle de l'hépatome est de 1 à 2 pour 100 000 habitants. Dans cette même ville, ces chiffres se révèlent 10 à 20 fois supérieur dans la population chinoise.

Il semble donc exister, pour un risque infectieux identique, dans une région donnée, une prédisposition génétique raciale au portage chronique du virus.

2 - Le sexe

La fréquence de l'état de porteur chronique semble comparable dans chaque sexe, à l'exception de quelques pays d'Afrique Noire tel que le Sénégal ; à l'opposé la prédominance masculine du C. P. F. est très marquée. De ces observations, il ressort que la femme serait plus volontiers "porteur chronique sain" du virus ; l'homme lui aurait beaucoup plus tendance à développer des lésions hépatiques comme le souligne d'ailleurs une enquête de PAYET (41) qui retrouve des lésions hépatiques chroniques chez 80 % de sujets porteurs chroniques "apparemment sains" de l'antigène HBs et originaires d'Afrique de l'Ouest.

3 - L'hérédité

B. S. BLUMBERG (10) fut le premier à émettre l'hypothèse de l'existence d'un facteur génétique transmissible favorisant le portage chronique du virus :

+ Les quelques observations familiales de C. P. F. associées à l'antigène HBs imposent de retenir un éventuel facteur de risque familial chez certains, à transmission génétique probable. (14) (17)

+ Une enquête récente de B. S. BLUMBERG (29) concernant les parents des sujets atteints de C. P. F. montre que 71 % des mères des malades sont "Antigènes Australia" positives ; les pères ne présentent pas un pourcentage d'antigénémie HBs supérieur à celui de la population témoin, mais par contre présentent une faible activité anti HBs, très inférieure à celles des pères des sujets témoins. Ces faits suggèrent que les malades atteints de C. P. F. ont été infectés par leur mère, et montrent que tous les membres de la famille ont un mode de réponse immunologique bien particulier (pas d'activité anti HBs prononcée comme chez les témoins, déficit immunitaire ?) face à l'infection virale, et qui semble être un facteur majeur dans l'étiologie des C. P. F. en Afrique de l'Ouest.

4 - L'environnement

A côté de l'existence d'un facteur génétique transmissible (transmission autosomique récessive) prédisposant au portage chronique du virus et orientant un mode de réponse immunologique particulier face à l'infection, interviennent bien sûr de nombreux facteurs liés plus étroitement à l'environnement :

+ La précocité de l'infection virale de l'hépatite B, in utéro ou dans les premières années de la vie.

+ La sommation des agressions hépatiques précoces dues aux endémies courantes en Pays Tropicaux (Paludisme, Bilharziose, Arbovirose, Rickettsiose... et parmi elle l'hépatite virale).

+ Les déséquilibres alimentaires du jeune âge ; constituent autant d'éléments supplémentaires susceptibles de faire basculer un état précaire prédisposé vers l'hépatite chronique, puis la cancérisation hépatique.

On peut ainsi essayer de tracer le portrait type du sujet susceptible de présenter plus tard un cancer primitif du foie : masculin ; volontiers de race noire ; présentant dès les premières années de sa vie un début de mésenchymatose hépatosplénique attribuée à la sommation des agressions précoces, intensives et variées dûes aux endémies courantes et à un déséquilibre nutritionnel ; possédant dans son patrimoine génétique un facteur transmissible prédisposant au portage chronique du virus ; et qui sera très précocement mis en contact avec le virus de l'hépatite B (in utéro, ou dans les premières années de sa vie).

C - OBSERVATIONS PERSONNELLES

I - Matériel - Méthodes

a) Matériel

- 1 - Population gabonaise étudiée
- 2 - Population des malades étudiés
 - 2-1 Les Cancers Primitifs du Foie
 - 2-1-1 Critères de Diagnostic
 - Les C. P. F. certains
 - Les C. P. F. présumés
 - 2-1-2 Caractéristiques de la population étudiée
 - 2-2 Autres affections hépatiques chroniques sévères
 - 2-2-1 Critères de sélection
 - 2-2-2 Caractéristiques de l'échantillon étudié
 - 2-3 Les hépatites virales aiguës

b) Méthodes

- 1 - Techniques utilisées pour la détection des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B
 - 1-1 Pour la détection de l'antigène de surface HBs et de l'anticorps anti HBs.
 - 1-1-1 Détection de l'antigène Australia
 - 1-1-2 Détection de l'anticorps anti HBs
 - 1-2 Pour la détection de l'antigène HBe et de l'anticorps anti HBe
 - 1-2-1 L'immunodiffusion (I.D.)
 - 1-2-2 L'électroimmunodiffusion (E.I.D.)
 - 1-3 Pour la détection de l'anticorps anti HBc
 - 1-3-1 Technique d'immunofluorescence indirecte (II)
 - 1-3-2 Technique radioimmunologique (D.R.I.)
- 2 - Technique de détection et dosage de l'alpha-foeto-protéine sérique (A. F. P.)

II - Résultats

a) Dans la population générale gabonaise

1 - Recherche de l'antigène Australia

1-1 L'antigène Australia et le sexe

1-2 L'antigène Australia et l'âge

1-3 L'antigène Australia et l'ethnie

1-4 L'antigène Australia et ictère

2 - Recherche de l'anticorps de surface

2-1 L'anticorps anti HBs et le sexe

2-2 L'anticorps anti HBs et l'âge

2-3 L'anticorps anti HBs et l'ethnie

3 - Recherche de l'anticorps anti-nucléocapsidique

4 - Recherche de l'antigène HBe et de l'anticorps anti HBe

5 - Détection et dosage de l'A. F. P. dans la population gabonaise

b) Parmi les malades

1 - La recherche de l'A. F. P.

1-1 A. F. P. et C. P. F.

1-1-1 Parmi les C. P. F. certains

1-1-2 Parmi les C. P. F. présumés

1-2 A. F. P. et les autres affections hépatiques chroniques

1-3 A. F. P. et hépatites virales aiguës

2 - La recherche des différents marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B

2-1 Parmi les sujets atteints de C. P. F.

2-2 Parmi les sujets atteints de maladies hépatiques chroniques non cancéreuses

2-3 Parmi les sujets atteints d'hépatites virales aiguës

c) Résumé des résultats obtenus (tableaux)

I - MATERIEL - METHODES

a) Matériel

1) Population gabonaise étudiée

Pour apprécier l'importance de l'endémie hépatitique B au Gabon, nous proposons de rechercher les différents marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B dans le sérum de sujets autochtones, prélevés à la banque du sang de Libreville, à l'occasion d'un don du sang.

- Géographiquement, la république gabonaise appartient au monde équatorial africain : situé entre 2°30' de latitude nord et 4° de latitude sud, largement ouvert sur l'Atlantique, à cheval sur l'équateur, c'est un pays de la grande forêt équatoriale, au climat chaud et humide. D'une superficie de 267 667 km², presque la moitié de celle de la France, le Gabon ne compte aujourd'hui que 700 à 800 000 habitants environ. Le morcellement des ethnies est assez prononcé : les FANG représentent l'ethnie majoritaire (30 % de la population) ; suivent les BANDJABI et les BAPOUNOU (15 à 20 % environ) ; de nombreux autres groupes ethniques "BAKOTA, BATEKE, ESHIRA, MASSANGO, MITSOGHO, VILI, OBAMBA, OKANDE, GALOA, MPONGWE, NKOMI, MIENE, etc..." constituent le reste de la population. En dépit de ce sous peuplement, le Gabon fait figure, au sein de l'Afrique francophone, de Pays Neuf ; son potentiel économique est relativement élevé, et ceci est un gage de prospérité pour ce pays dont la population pourrait sans inconvénient connaître un accroissement plus marqué, à l'inverse de tant de pays en voie de développement.

- Les prélèvements sanguins ont été pratiqués tout au long d'une période de 6 mois, de janvier à juin 1977, à la banque du sang du Centre Hospitalier de Libreville, capitale du Gabon. Ils ont été réalisés chez 285 donateurs de sang, en état de parfaite santé "apparente". Nous avons fait préciser à chacun d'entre eux leurs "âge-sexe-ethnie-nationalité" et avons recherché sur simple interrogatoire la notion d'un antécédent d'ictère, de gros foie,

de grosse rate et d'éthylisme, avec tous les risques d'erreurs que cela comporte ; aucun examen clinique n'a été pratiqué chez ces donneurs.

Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'adultes jeunes en bonne santé, appartenant aux corps de l'armée, de la police, ou de la garde présidentielle. Pour les femmes, les prélèvements ont été réalisés soit à l'occasion d'un don du sang, soit plus souvent à l'occasion d'un examen biologique systématique de la grossesse.

Au total, nous disposons de 285 témoins se répartissant de la façon suivante :

+ Sexe

165 hommes et 120 femmes

+ Age

Le plus jeune sujet prélevé est âgé de 15 ans, le plus vieux de 60 ans. La très grande majorité a entre 15 et 30 ans. La moyenne d'âge de l'échantillon se situe autour de 25 ans environ :

- . avant 15 ans : aucun sujet témoin
- . entre 15 et 19 ans : 62 sujets témoins
- . entre 20 et 29 ans : 163 sujets témoins
- . entre 30 et 39 ans : 52 sujets témoins
- . après 40 ans : 8 sujets témoins seulement.

Nous disposons donc de 4 tranches d'âges sur lesquelles nous pourrions apprécier l'incidence de l'endémie virale B, entre 15-20 ans, 20-30 ans, 30 et 40 ans, et au dessus de 40 ans.

+ Ethnies

Les différents groupes ethniques de la population gabonaise sont assez bien représentés dans notre échantillon :

- . FANG : 112 sujets soit 39,3 %
- . BAPOUNOU : 50 sujets soit 17,5 %
- . BANDJABI : 30 sujets soit 10,5 %
- . Autres ethnies : 33 sujets soit 32,7 %.

+ Antécédents

Nous avons essayé de faire préciser à chacun des sujets prélevés, par un simple interrogatoire, l'existence d'une maladie ayant pu avoir un rôle agressif sur le parenchyme hépatique. Les questions ont été formulées de la façon suivante "Avez vous déjà eu les yeux jaunes ? Avez vous déjà souffert du foie ou de la rate (en montrant les zones concernées) ?

Buvez vous de l'alcool et depuis combien de temps?" Avec toute l'imperfection de cette méthode, nous avons retenu que 49 des 285 sujets, soit 17 % environ, ont répondu réellement de façon positive aux questions précédentes :

. Consommation habituelle d'alcool supérieure à un litre par jour retenue dans 17 cas, soit 6 % de la population étudiée.

. Une affection hépatosplénique retenue dans 17 cas, soit 6 % de la population étudiée (dans 14 cas, il s'agit de la description réelle d'une grosse rate).

. Jaunisse retenue dans 15 cas, soit environ 5,3 % de la population étudiée. Rappelons qu'au Gabon "Paludisme, crises drépanocytaires, hépatites virales et éthylique, abcès amibien du foie", sont des affections ictérogènes couramment rencontrées.

En résumé, l'échantillon qui va nous servir à étudier l'importance de l'endémie hépatitique B dans la population générale gabonaise, présente les caractères suivants :

- 52 % d'hommes et 48 % de femmes
- moyenne d'âge autour de 25 ans
- ethnies : 39 % de FANG ; 17,5 % de BAPOUNOU ; 10,5 % de BANDJABI

- 17 % des sujets testés sont soit des gros buveurs d'alcool, soit des sujets ayant très probablement déjà présenté dans leur passé une affection hépatosplénique.

2) Population des malades étudiés

Pour apprécier l'incidence de l'hépatite virale B dans les hépatopathies africaines, ainsi que son rôle dans la pathogénèse de certaines de ces affections, nous avons réalisé des prélèvements sanguins (10cm³) chez un certain nombre de sujets hospitalisés dans les Centres Hospitaliers de trois grandes villes de l'Afrique de l'Ouest et Equatoriale : Libreville au Gabon ; Abidjan en Côte d'Ivoire ; et Dakar au Sénégal.

Nous disposons au total d'un échantillon de 82 sérums, provenant tous de malades hospitalisés pour des affections hépatiques chroniques sévères "des cancers primitifs du foie - des cirrhoses - des hépatomégalies chroniques non étiquetées".

Sur ces 82 sérums :

-26 proviennent du Centre Hospitalier de Libreville et ont été prélevés chez des malades hospitalisés, entre janvier et juillet 1977.

-27 proviennent des Centres Hospitaliers d'Abidjan (C. H. U. Trechville et C. H. U. Cocody) et ont été prélevés lors de nos passages dans cette ville en juin et octobre 1977.

-29 proviennent des services hospitaliers de Dakar (Hôpital Principal et Hôpital Général) et ont été prélevés en juillet et octobre 1977.

Parmi ces 82 malades, tous ne disposent pas, pour des raisons matérielles et techniques, d'un diagnostic étiologique précis et définitif,

faute de bilans complets et de méthodes diagnostiques directes telles que par exemple histologie et laparoscopie. C'est le cas pour la plupart des sujets provenant du C. H. U. Libreville ; l'anamnèse et l'étude détaillée de la symptomatologie prennent ici leur importance. Pour les sujets originaires de Dakar et d'Abidjan, nous disposons dans un bon nombre de cas d'un bilan hépatique biologique, d'un compte rendu de laparoscopie, quelquefois d'une histologie hépatique et d'une recherche de l'A. F. P. par immunodiffusion (technique d'OUCHTERLONY). Il est à préciser cependant que dans les grands centres hospitaliers de Dakar et d'Abidjan, le diagnostic clinique, particulièrement en matière de C. P. F., est d'une très grande fiabilité.

Nous nous proposons donc de rechercher les différents marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B, en travaillant sur trois échantillons de malades :

- Les uns atteints de "Cancers Primitifs du Foie"
- Les autres d'affections hépatiques chroniques sévères non cancéreuses
- Enfin nous disposons d'un petit nombre d'hépatites virales aiguës.

Nous allons maintenant détailler chacun de ces trois échantillons et préciser les arguments diagnostics qui ont permis de classer tel sérum dans tel groupe.

2-1. Les cancers Primitifs du Foie

Au cours de nos passages dans les villes de Dakar, Abidjan, et Libreville, nous avons prélevé 26 sujets hospitalisés pour des manifestations cliniques étiquetées C. P. F. Parmi ces 26 sérums, nous avons voulu distinguer deux groupes distincts :

+ Un premier groupe de 11 sérums provenant uniquement de malades chez lesquels le diagnostic de C. P. F. ne fait aucun doute. Nous parlerons de "C. P. F. certains".

+ Un deuxième groupe de 15 sérums provenant de malades chez lesquels le diagnostic a été posé sur des arguments cliniques très évocateurs de dégénérescence, mais pour lesquels nous ne disposons pas, faute d'un bilan complet, d'aucun argument diagnostique affirmatif, ou tout au moins très hautement significatif de dégénérescence primitive. Nous parlerons ici de "C. P. F. présumés".

2.1.1 Critères de diagnostic

Ils sont essentiellement représentés par le tableau clinique, en rappelant ici la grande fiabilité du diagnostic clinique du C. P. F. en zones tropicales, et par la présence dans certains cas d'examen complémentaires.

2.1.1.1 Les C. P. F. certains

Le diagnostic a été établi ici sur une symptomatologie classiquement rencontrée au cours des cancérisations hépatiques, renforcés par la présence d'examen complémentaires évocateurs, en particulier laparoscopie, histologie hépatique, et recherche de l'A. F. P.

→ Le tableau clinique de nos 11 malades associe dans tous les cas une douleur hépatique, motif très souvent de la consultation, une hépatomégalie, et un amaigrissement récent ou un véritable état cachectique dans les cas extrême. Les détails de ce contexte clinique sont les suivants:

° l'hypertrophie hépatique s'exteriorise dans 5 cas sur 11 par un foie manifestement tumoral "saillant, visible sous la peau à l'oeil nu, lisse ou macronodulaire à la palpation dans cinq cas. Dans 1 cas, il s'agit d'une hépatomégalie ferme,

sans bord inférieur tranchant.

° La douleur hépatique et le mauvais état général existent chez 9 de nos 11 malades.

° Une ascite hémorragique est retrouvée dans 3 cas sur 11. Dans 3 autres cas il s'agit d'une décompensation cédematoascitique banale avec ascite citrin et circulation veineuse collatérale.

° Enfin la radiographie pulmonaire de face objective chez 2 de nos malades une surélévation importante de la coupole diaphragmatique droite moulant la face supérieure du foie.

→ Le bilan hépatique ne sera pas détaillé car en réalité très peu fiable, des résultats souvent aberrants et contradictoires surviennent chez un même malade du jour au lendemain.

→ Les examens paracliniques sont venus confirmer le diagnostic chez 9 de nos malades.

° Dans 5 cas, l'A. F. P. a été détectée positive sur place par la méthode d'immunodiffusion d'OUCHTERLONY. Témoin de taux supérieur à 10 microgr/ml, cette réaction affirme donc le diagnostic. Nous nous proposons de confirmer ces résultats par la recherche de l'A. F. P. , par dosage radio-immunologique (DRI), chez tous nos sérums.

° Dans 3 autres cas, la P. B. F. a affirmé le diagnostic (aucune recherche de l'A. F. P. n'a été réalisée chez ces trois patients).

° Enfin dans un dernier cas, la laparoscopie a suffi à affirmer le diagnostic en mettant en évidence une masse hépatique bourgeonnante caractéristique.

° Dans 2 cas le diagnostic de C. P. F. n'a pas pu être affirmé par des examens paracliniques. Il s'agit cependant dans ces 2 cas de tableaux cliniques très évocateurs.

: Un jeune homme de 18 ans hospitalisé pour douleur de l'hypochondre droit, hépatomégalie dure macronodulaire et ascite hémorragique, chez lequel la laparoscopie met en évidence un foie hypertrophié avec macronodules hypervascularisés très suspects (★)

: Un homme de 65 ans, présentant un foie manifestement tumoral, dans un état de cachexie néoplasique très probable (★).

(★) La recherche de l'A. F. P. (à Lyon, Centre International de la Recherche sur le Cancer - 1978) chez ces deux sérums a révélé la présence de l'A. F. P. à des taux très élevés chez le malade de 18 ans (A. F. P. = 230 000 unités internationales/millilitres (UI/ml), soit plus de 300 microgr/ml), à des taux modérés (A. F. P. = 118 UI/ml, soit 160 nanogr/ml) chez le second sujet.

2.1.1.2 H "Les C. P. F. présumés"

Nous disposons de 15 sérums provenant de malades étiquetés C. P. F. probables et présentant une symptomatologie clinique très suspecte de dégénérescence hépatique, mais pour lesquels aucun argument paraclinique décisif, en particulier dans les domaines de la laparoscopie, de l'histologie et de la détection de l'A. F. P. , ne vient étayer le diagnostic. L'étude détaillée du contexte clinique prend ici toute sa valeur. En toile de fond "la douleur hépatique, l'hépatomégalie et la chute de l'état général" :

. L'hypertrophie hépatique est représentée dans 7 cas sur 15 par un énorme foie ligneux, manifestement tumoral; dans 8 cas par un gros foie dur , marronné ou non, mis en évidence par la palpation.

. La chute de l'état général, nette, est retrouvée chez 12 de nos malades.

. La douleur de l'hypochondre droit ou de l'épigastre est présente chez 9 d'entre eux.

. Une double coupole diaphragmatique droite, surélevée, est retrouvée chez 2 de nos malades.

. Une ascite hémorragique dans 1 cas ; une décompensation oedématoascitique avec ascite citrin dans 3 cas.

. Un ictère existe chez 2 des 15 sujets.

. Une laparoscopie a été réalisée chez 4 de nos 15 malades : elle révèle dans 2 cas l'existence d'une cirrhose mixte avec quelques macronodules hypervascularisés suspects de dégénérescence ; dans un autre cas un simple aspect de cirrhose macronodulaire ; enfin dans le dernier cas, les nombreuses adhérences épiploïques hypervascularisées n'ont pas permis de visualiser le foie.

2.1.2 Caractéristiques de la population étudiée

Notre échantillon de C. P. F. comprend donc 26 malades sélectionnés sur des critères cliniques hautement évocateurs. Cet échantillon présente les caractéristiques suivantes :

* Une seule femme pour 25 hommes
(3,8 % de femmes pour 96,2 % d'hommes)

* Une moyenne d'âge de 44 ans environ avec pour extrêmes 18 et 65 ans :

- . 1 seul malade à moins de 20 ans
- . 4 ont entre 20 et 29 ans
- . 8 ont entre 30 et 39 ans
- . 2 ont entre 40 et 49 ans
- . 6 ont entre 50 et 59 ans
- . 5 ont plus de 60 ans.

* Sur ces 26 malades,

. 4 proviennent du Centre
Hospitalier de Libreville

. 10 proviennent des Centres
Hospitaliers d'Abidjan (C. H. U. Trechville et Cocody)

. 12 proviennent des Centres
Hospitaliers de Dakar (Hopital Principal et Hopital Général).

En résumé nous disposons d'un échantillon de 26 sérums provenant de malades dont l'état clinique est hautement évocateur de C. P. F. . La moyenne d'âge est de 44 ans environ, et 96 % des sujets sont du sexe masculin. Au cours de ce travail, une recherche de l'A. F. P. sérique par méthode radioimmunologique est prévue sur chacun de ces sérums.

2-2 Les autres affections hépatiques chroniques sévères

Nous disposons dans ce groupe de 56 sérums provenant de malades hospitalisés pour une affection chronique hépatique évoluant manifestement depuis plusieurs mois ou années. Plus que le diagnostic étiologique, qui manque bien souvent, ce sont les critères cliniques de sévérité de l'atteinte hépatique qui nous ont conduit à retenir ces 56 malades.

2.2.1. Critères de sélection

Dans la plupart des cas il s'agit d'un tableau évident de cirrhose hépatique, décompensée ou non. Dans d'autres cas, il s'agit d'hépatomégalies chroniques non étiquettées. Les critères de sélection de ces affections hépatiques chroniques sévères se détaillent de la façon suivante :

* Une hypertrophie hépatique est présente chez 45 des 56 malades ; dans 3 cas il s'agit d'une hépatomégalie ligneuse très importante, lisse ou macronodulaire ; dans 21 cas il s'agit d'une hépatomégalie dure, mais plus modérée ; dans 21 cas il s'agit d'une hépatomégalie ferme sans bord inférieur tranchant.

* Une atrophie hépatique se retrouve chez 11 de nos malades présentant un tableau de décompensation oedématoascitique.

* Une décompensation oedématoascitique est présente dans 24 cas.

* La chute de l'état général existe dans 35 cas.

* Une splénomégalie est associée à l'hépatomégalie dans 23 cas.

* Une douleur hépatique se retrouve dans 20 cas.

* Un ictère chez 8 malades.

* Une hémorragie digestive, hématomatose ou moelena, chez 5 d'entre eux.

* Une ascite hémorragique dans 2 cas.

* Enfin la laparoscopie, pratiquée chez 7 de nos malades, a mis en évidence une cirrhose macronodulaire dans 4 cas, une cirrhose micronodulaire dans 3 cas. La P. B. F. a affirmé dans 3 cas l'origine post-hépatique de la cirrhose hépatique.

La constance de l'hypertrophie hépatique est l'élément commun à presque tout cet échantillon, à l'exception de 11 tableaux oedématoascitique avec atrophie hépatique.

2.2.2 * Caractéristiques de l'échantillon étudié

→ Le diagnostic étiologique de ces affections hépatiques chroniques manque dans environ 59 % des cas, cependant :

* L'origine post-hépatitique peut être retenue chez 14 % d'entre elles sur les arguments suivants "absence d'éthylisme et notion d'un ictère ancien - présence de l'antigène Australia - mise en évidence d'une cirrhose macronodulaire à la laparoscopie - et dans quelques cas confirmation histologique".

* L'origine éthylique peut être retenue dans environ 23,5 % des cas. Il s'agit dans la très grande majorité de sujets originaires des zones forestières (Gabon essentiellement).

* Enfin l'origine bilharzienne a été retenue dans 3,5 % des cas sur la présence d'une ponction de la muqueuse rectale positive (et l'absence d'autres arguments étiologiques).

→ L'échantillon est constitué par 19 femmes (34%) et 37 hommes (66%).

→ La moyenne d'âge est de 46 ans ; le plus jeune malade est âgé de 20 ans, le plus vieux de 70 ans. En fonction des tranches d'âges, nous avons la répartition suivante :

: En dessous de 20 ans - 0 prélèvement
: Entre 20 et 29 ans - 7 prélèvements
: Entre 30 et 39 ans - 7 prélèvements
: Entre 40 et 49 ans -17 prélèvements
: Entre 50 et 59 ans -15 prélèvements
: Entre 60 et 69 ans - 8 prélèvements
: Au delà de 70 ans - 2 prélèvements

Ces 56 malades proviennent :

: du Centre Hospitalier de Libreville
pour 22 d'entre eux
: des Centres Hospitaliers Universitaires
d'Abidjan pour 17 d'entre eux
: des Centres Hospitaliers Universitaires
de Dakar pour 17 d'entre eux.

En résumé cet échantillon est représenté par 56 sérums provenant de malades hospitalisés pour des affections hépatiques chroniques sévères, d'étiologies variées et souvent inconnues ; la moyenne d'âge est de 45 ans environ ; l'échantillon est constitué de 66 % d'hommes et de 34 % de femmes.

Au cours de ce travail, la détection et le dosage de l'A. F. P. par DRI est prévue sur chacun de ces sérums. Elle permettra peut-être de découvrir parmi ces 56 malades, des états de cancérisation hépatiques passées inaperçues cliniquement. Dans ces cas là, nous serons conduit à redéfinir ultérieurement les 2 échantillons (C. P. F. et autres hépatopathies chroniques) précédents de malades.

2.3. Les hépatites virales aiguës

Dans ce troisième échantillon de malades, nous disposons de 15 sérums provenant de sujets hospitalisés pour subictère ou ictère, asthénie et chez lesquels le laboratoire a mis en évidence une cytolysé hépatique.

* Les tableaux cliniques sont les suivants :

= 2 tableaux d'hépatites graves,
avec ictère franc et adynamie :

. Chez un jeune homme de 18 ans, qui vers le 15ème jour d'évolution, s'est aggravé avec apparition d'un syndrome oedématoascitique et sur le plan biologique une insuffisance hépatique sévère (prothrombine = 20 % - SGOT = 300 m.u.i/ml.

. Chez une jeune femme de 18 ans, avec d'emblée dès les premières 24 heures, apparition de troubles de la conscience et d'une insuffisance hépatocellulaire grave (Prothrombine = 15 % - SGOT = 1100 u.i/l)

= 1 tableau d'hépatite aigüe cholestatique prolongée chez un homme de 23 ans avec ictère persistant après 3 mois d'évolution, foie légèrement hypertrophié et syndrome biologique cytolytique étretentionnel.

= 12 tableaux d'hépatites aigües banales avec évolution favorable.

* La moyenne d'âge est de 31 ans, le plus jeune des malades ayant 18 ans, le plus âgé 55 ans.

* Cet échantillon comprend 8 femmes pour 7 hommes.

En résumé cet échantillon, représenté par 15 sérums, présente les caractéristiques suivantes : 53,3 % de femmes et 46,7 % d'hommes, pour une moyenne d'âge de 31 ans. Précisons q'il ne s'agit pas exclusivement d'hépatites du type B, puisque la recherche de l'antigène Australia n'a pas encore été pratiquée.

TABEAU IV

POPULATION GENERALE		POPULATION GABONAISE ETUDIEE
Nombre		Pourcentage
SUJETS SAINS TESTES	285	
MOYENNE D'AGE	25 ans	
TRANCHES D'AGES		
- En dessous de 15 ans	0	0
- Entre 15 et 19 ans	62	24,75 %
- Entre 20 et 29 ans	163	57,20 %
- Entre 30 et 39 ans	52	18,25 %
- Au dessus de 40 ans	8	2,80 %
SEXE		
- Féminin	120	48 %
- Masculin	165	52 %
ETHNIES		
- FANG	112	39,3 %
- BAPOUNGU	50	17,5 %
- BANDJABI	30	10,5 %
- Autres Ethnies	93	32,7 %

TABEAU RESUMANT LES CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON REPRESENTATIF DE LA POPULATION GENERALE GABONAISE

TABEAU V

	HEPATITES VIRALES AIGUES	AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES	C. P. F.		
			CERTAINS	PRESUMES	TOTAL
NOMBRE DE SUJETS TESTES	15	56	11	15	26
MOYENNE D'AGE	31 ans	46 ans	44	44	44
<u>SEXE</u>					
Féminin	8 (53,3 %)	19 (34 %)	1	0	1 (4 %)
Masculin	7 (46,7 %)	37 (66 %)	10	15	25 (36 %)

TABEAU RESUMANT LES CARACTERISTIQUES DE NOS TROIS ECHANTILLONS DE MALADES

b) Méthodes

Tous les prélèvements sanguins ont été effectués avec du matériel à usage unique ; le sérum, isolé par ultracentrifugation le jour même ou le lendemain après 24 heures de repos à 4° Centigrades, a été conservé dans des tubes en plastique de 5 ml en présence d'AZIDE (3 gouttes d'antiseptique par tube), à une température de "-20° Centigrades". Ils ont tous été soumis à 3 décongélation-recongélation au cours du voyage soit "Afrique-France", soit des manipulations en laboratoire.

Les différents tests sérologiques ont été pratiqués en moyenne entre 3 et 10 mois après les prélèvements.

1) Techniques utilisées pour la détection des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B

La détection des différents marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B a été effectuée en décembre 1977 et en janvier 1978 par le laboratoire de Médecine Préventive et d'Hygiène de la faculté de médecine de Lyon ; Professeur Sepetjan.

Les techniques utilisées ont été :

- Pour l'antigène Australia (HBs) et l'anticorps correspondant (anti HBs) : le dosage radioimmunologique.

- Pour l'antigène HBe et son anticorps 'anti HBe) : l'immunodiffusion (I.D.) et l'électroimmunodiffusion (E.I.D.°).

- Pour l'anticorps anti HBc : la technique d'immunofluorescence indirecte et le dosage radioimmunologique.

1-1 Techniques de détection de l'antigène HBs et de l'anticorps anti HBs

1-1-1 La détection de l'antigène Australia (HBs) a été réalisée par une technique radioimmunologique mise au point par les laboratoires ABBOT (Technique Austria II 125).

Le système "Austria II 125" utilise un principe sandwich, par technique radioimmunologique en phase solide, pour mesurer les taux sériques d'antigène Australia. Il utilise des billes de plastique recouvertes d'anticorps de cobaye : le plasma ou le sérum du malade est ajouté à la bille et, durant l'incubation, l'antigène de surface HBs de l'hépatite B, s'il est présent, est fixé par l'anticorps. Quand l'anticorps marqué par l'iode 125 est rajouté, il se lie à l'antigène de surface sur la bille, créant un complexe sandwich "Anticorps - Antigène - Anticorps".

Plus le taux d'antigène HBs présent dans le sérum est élevé, plus le décompte final est important.

1-1-2 La détection de l'anticorps de surface anti HBs (technique AUSAB des laboratoires ABBOT) utilise toujours un principe sandwich, par technique radio-immunologique en phase solide, pour mesurer les taux d'anticorps anti HBs présent dans le sérum ou le plasma. Ce système utilise des billes de plastique recouvertes par un antigène de surface humain. Le sérum testé est ajouté et, pendant l'incubation, l'anticorps s'il est présent, est fixé par l'antigène en phase solide. Lorsque l'antigène marqué par l'iode 125 est rajouté, il se lie sur la bille à l'anticorps, créant un complexe sandwich radioactif "Antigène - Anticorps - Antigène".

Plus le taux d'anticorps dans le sérum testé est élevé, plus le décompte final est important.

1-2 Techniques de détection de l'antigène HBe et de l'anticorps anti HBe

L'antigène HBe et l'anticorps anti-HBe ont été recherchés par E.I.D. et I.D.

1-2-1 L'immunodiffusion

Il s'agit d'une double immunodiffusion selon la technique d'Ouchterlony,

avec une disposition hexagonale des 6 puits périphériques autour d'un puits central. Le gel est une agarose à 0,9 %, dissoud dans un tampon PH = 8,6 :

- 0,01 M tris
- 0,1 M Na Cl
- 0,1 % de sulfate de Protamine
- 2 % de sulfate de Dextran T 250 (Pharmacia)
- 0,001 M Azide de sodium.

L'Azide de sodium est utilisé comme agent conservateur afin d'éviter la contamination bactérienne de l'agarose. Les plaques sont placées en chambre humide après le remplissage des puits par les différents réactifs. Une première lecture peut être faite après 12 à 24 heures et les plaques devront être relues après 3 à 4 jours. Cette technique est de réalisation simple mais de sensibilité faible et nécessite donc d'utiliser des réactifs purifiés et concentrés.

1-2-2 L'électroimmunodiffusion

Encore appelée contre-électrophorèse (CEP) ou électrosynérèse. Le principe est le suivant : en milieu tamponné à PH = 8,6, les protéines sériques douées de propriétés amphotères sont chargées négativement et vont migrer à l'anode. D'autre part, au cours de toute électrophorèse (excepté en veine liquide), il existe une migration de certains ions du tampon vers la cathode. Ce phénomène est appelé flux d'électroendosmose. Il est dû en partie au fait que le gel présente un certain nombre de radicaux chargés négativement (groupements en sulfates). Il a été montré que l'électroendosmose est minimum, quoique relativement importante, avec l'agarose (qualité d'agar très pure). De même le vieillissement du gel une fois coulé faisant apparaître des charges fixes supplémentaires, augmente l'électroendosmose. C'est donc ce flux d'électroendosmose dirigé vers la cathode qui permet aux gammaglobulines (fraction de mobilité la plus faible) de migrer

à la cathode et rend ainsi possible la contre-électrophorèse ; l'anticorps migre donc à la cathode, l'antigène à l'anode. Une première lecture peut être faite 10 minutes après la migration, une deuxième lecture sera refaite le lendemain.

1-3 Techniques de détection de l'anticorps anti HBc

L'anticorps anti HBc a été recherché chez tous les sérums HBs(-) et anti HBs(-) :

- dans la population générale gabonaise ne présentant ni l'antigène HBs ni l'anticorps HBs, par la technique d'immuno-fluorescence, méthode indirecte ; et par dosage radio-immunologique.

- dans nos 3 échantillons de malades "C. P. F. - Hépatopathies chroniques - Hépatites virales aiguës", par la méthode radioimmunologique et par immunofluorescence indirecte.

1-3-1 Technique d'immunofluorescence par méthode indirecte

L'anticorps anti HBc présent dans le sérum est détecté de la façon suivante :

- Dans un premier temps le sérum testé est mis en incubation directement avec de l'antigène HBc (foie contenant de l'antigène HBc intranucléaire). L'anticorps anti HBc, s'il est présent dans le sérum testé, va se fixer sur l'antigène, formant un complexe Antigène HBc - Anticorps HBc.

- Dans un deuxième temps, le complexe Antigène - Anticorps est mis en évidence par une antiglobuline marquée à la fluoresceine, et dirigée contre l'anticorps anti-HBc. On utilise d'abord une antiglobuline anti IgM afin de révéler les anticorps d'apparition précoce (IgM), témoins d'une infection virale récente. Une deuxième réaction sera réalisée en utilisant

une antiglobuline anti IgG, afin de révéler les anticorps d'apparition moins rapide, témoins d'une infection plus ancienne (IgG).

Une lecture est réalisée au microscope à ultraviolets, de préférence par deux manipulateurs différents qui essayeront d'apprécier au mieux le nombre de noyaux fluorescents et l'intensité de cette fluorescence. Les résultats sont tous donnés en croix : + faible ; + ; ++ ; +++.

1-3-2 Méthode du dosage radioimmunologique

Le test de détection de l'anticorps anti-HBc dans le sérum est fondé sur le principe d'une liaison compétitive entre un anticorps anti-HBc marqué par l'iode radioactif I 125 et l'anticorps anti-HBc du sérum testé, avec des billes recouvertes d'antigène HBc.

Le sérum du malade est mis en incubation avec l'anticorps anti-HBc marqué à l'iode 125 et avec une bille recouverte d'antigène HBc. Après incubation et lavage, le décompte sur les billes est déterminé par un appareil de détection gamma adapté, puis enregistré. Un décompte supérieur en seuil de positivité établi, est la preuve de l'absence d'anti HBc, ou de la présence de taux indétectable d'anticorps anti-HBc dans le sérum du malade, tandis qu'au contraire un décompte inférieur au seuil de positivité établi, est la preuve de la présence d'anticorps anti-HBc dans le sérum.

2) Technique de détection et dosage de l'A. F. P. sérique

Nous avons recherché l'A. F. P. :

- dans notre échantillon représentatif de la population gabonaise : chez tous les porteurs chroniques de l'antigène Australia, ainsi que chez un nombre équivalent de sujets HBs (-) (27 au total)

appartenant à cet échantillon et présentant des critères "d'âge - de sexe - et d'éthnies" comparables ;

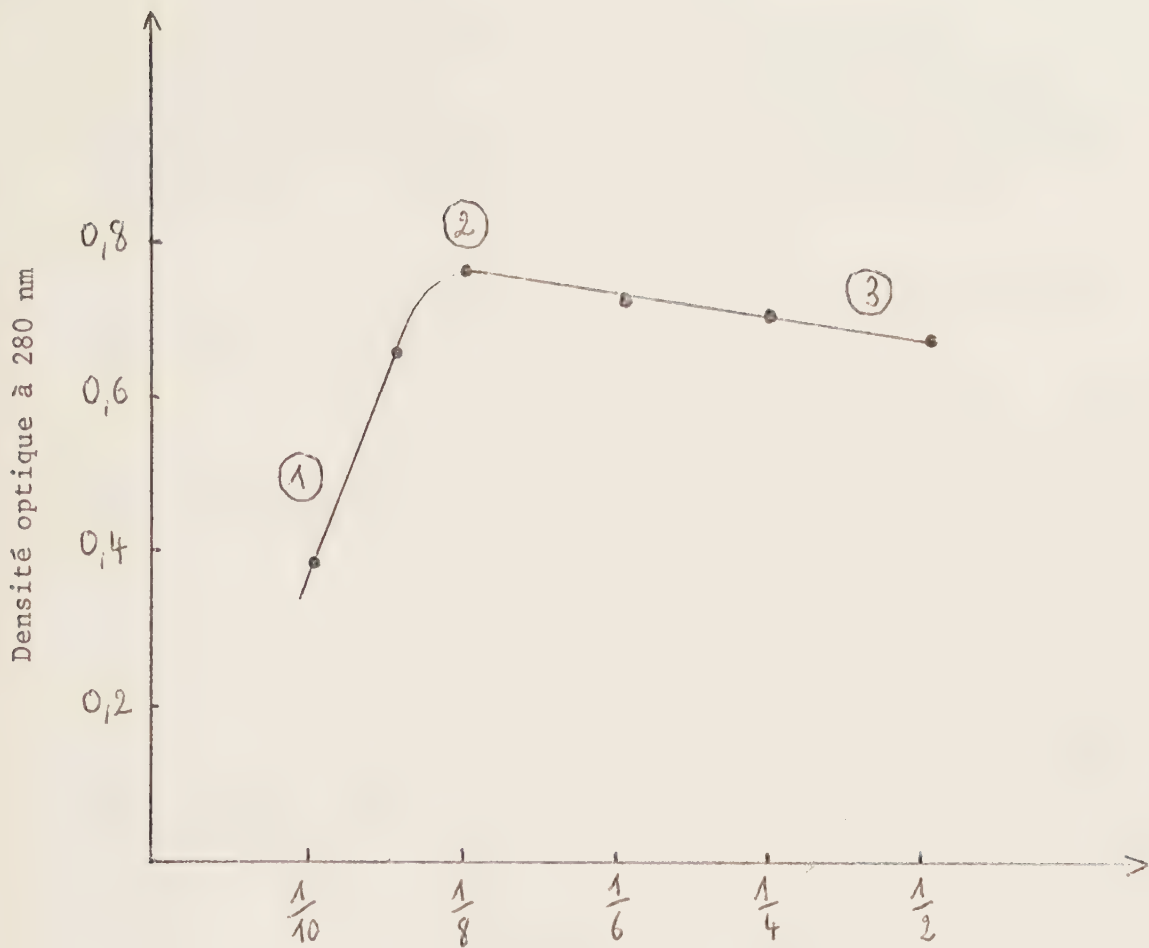
- dans nos trois échantillons de malades :
 - . chez les 26 cancers primitifs du foie
 - . chez les 56 autres affections hépatiques chroniques
 - . chez les 15 hépatites virales aiguës.

Cette détection a été réalisée en janvier 1978 par le laboratoire du Centre International de la Recherche sur le Cancer (C.I.R.C.)- Docteur Sizaret.

La technique utilisée est le dosage radio-immunologique : elle a été appliquée au dosage de l'alpha-foetoprotéine humaine par L. R. Purves (52), E. Ruoslahti et M. Seppala (54). C'est une microréaction de précipitation entre l'antigène non marqué et marqué et un antisérum de lapin anti-antigène en présence de molécules protéines neutres (sérum de poulet décomplémenté). La quantité d'immun précipité étant très faible, pour séparer l'antigène libre de l'antigène lié il est nécessaire d'utiliser un deuxième système précipitant. Ce deuxième système est constitué d'un antisérum de mouton-anti-gamma- globuline de lapin et d'un sérum normal de lapin en proportion optimale ; il faut se placer au point d'équivalence du système (voir figure).

2-1- Détermination de la diffusion de l'anti-sérum anti-alpha-foetoprotéine capable de précipiter la moitié de la radioactivité introduite (dosage de l'anti-sérum)

Incubation pendant 24 heures à la température du laboratoire 100 microl d'I 125-alpha-foetoprotéine à 12 000 coups par minute/100 microl avec 100 microl de dilution d'antisérum anti-alpha-foetoprotéine. Les composés liés et libres sont séparés par le deuxième antigène-anticorps : sérum normal de lapin 1/90 et sérum de mouton anti-gamma-globuline de lapin 1/8 dans le tampon tétraborate 0,05 M, qu'il faut laisser incuber 24 heures à la température du laboratoire.



Dilutions du sérum de mouton anti γ globulines de lapin

Figure

Détermination du point d'équivalence du 2e système précipitant par dosage néphélométrique : à une quantité fixe de sérum normal de lapin, nous ajoutons des dilutions de sérum de mouton anti-gamma-globulines de lapin ; l'immun précipité obtenu après 24 heures d'incubation est dissous dans la soude et sa concentration est estimée par mesure de la densité optique à 280 nm.

1- Zone d'inhibition par excès d'antigène

2- Zone d'équivalence : tous les anticorps sont combinés à la totalité des antigènes, ce qui correspond aux dilutions optimum :

- sérum normal de lapin 1/90

- sérum de mouton anti-gamma-globuline de lapin 1/8

3- Zone d'inhibition par excès d'antigène

Après lavage du précipité avec 1 ml d'eau physiologique, la séparation des immuns-complexes se fait dans une centrifugeuse MSE Mistral à 3 500 RPM pendant une heure à +4° Centigrade. Après élimination du surnageant, le comptage de la radioactivité se fait dans un compteur gamma Packard (modèle 578).

Le pourcentage de radioactivité précipitée se détermine de la façon suivante :

$$\% \text{ de radioactivité précipitée} = 100 \times \frac{\text{Radioactivité du culot} - \text{radioactivité précipité non spécifiquement}}{\text{Radioactivité introduite} - \text{Radioactivité précipitée non spécifiquement}}$$

La radioactivité précipitée non spécifiquement est obtenue en remplaçant l'antisérum alpha-foetoprotéine par du tampon tétraborate 0,05 M.

2-2 Etablissement des courbes effet-dose du standard et de (s) échantillon (s)

Le dosage de l'alpha-foetoprotéine nécessite l'établissement d'une courbe dite de référence ; obtenue avec une série de dilutions à partir de l'étalon international d'alpha-foetoprotéine qui consiste en un mélange de sérums de cordons ombilicaux de nouveau-nés. L'établissement de la courbe effet-dose de l'échantillon est similaire à celui de la courbe effet-dose du standard.

Incubation de 100 microl des dilutions d'alpha-foetoprotéine étalon de 0,5 à 32 UI/ml ou des échantillons à doser avec 100 microl de l'antisérum à la dilution choisie précédemment, puis 24 heures plus ajout addition de 100 microl d'I 125-alpha-foetoprotéine à 12 000 cpm/100 microl. Nouvelle incubation de 24 heures et addition du deuxième système antigène-anticorps, puis le dosage se poursuit suivant le protocole utilisé pour le dosage de l'antisérum anti-alpha-foetoprotéine.

La radioactivité maximum précipitée est obtenue en remplaçant la protéine à doser par du tampon borate 0,05 M additionné de 10 % de sérum de poulet, et la radioactivité minimum précipitée est obtenue en remplaçant l'antisérum par du tampon borate 0,05 M.

Le pourcentage d'inhibition se détermine de la façon suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{\text{Radioactivité maximum - Radioactivité précipitée dans le culot précipitée}}{\text{Radioactivité maximum - Radioactivité minimum précipitée précipitée}}$$

Pour tracer la courbe : pourcentage d'inhibition = f (concentration d'alpha-foetoprotéine) en coordonnées logit-log. L'utilisation d'une échelle logit-log transforme partiellement en droite une courbe sigmoïde obtenue en échelle semi-logarithmique.

$$\text{Logit } Y = \text{Log}_e \left(\frac{Y}{100-Y} \right)$$

La pente de la portion linéaire est celle de la droite de régression ou droite des moindres carrés.

Lorsque les courbes effet-doses fournies par l'étalon et par l'échantillon sont parallèles, les antigènes sont considérés immunologiquement identiques.

II - RESULTATS

a) Dans la population générale gabonaise

1) La recherche de l'antigène Australia (ou antigène de surface HBs)

Elle a été réalisée par méthode radioimmunologique

en phase solide chez 285 sujets apparemments sains représentatifs de la population générale gabonaise. Les résultats montrent que sur 285 sujets, 27 se sont révélés porteurs de l'antigène de surface HBs ; il s'agit de 5 femmes et de 22 hommes. Cela fait une incidence de 9,47 % de porteurs de l'antigène Australia dans la population générale gabonaise. Cette recherche a été effectuée sur un échantillon mixte représenté par 48 % de femmes et 52 % d'hommes ; rappelons que la moyenne d'âge est de 25 ans.

1-1 Antigène Australia et sexe

Sur ces 285 sujets témoins, 165 sont des hommes et 120 des femmes :

- parmi les 165 hommes, 22 sont porteurs de l'antigène de surface, soit 13,3 % de la population masculine

- parmi les 120 femmes, 5 sont porteuses de l'antigène de surface, soit 4,2 % de la population féminine.

L'antigène de surface (ou antigène Australia) est donc 3 fois plus fréquent dans la population masculine.

1-2 Répartition de l'antigène Australia en fonction de l'âge

Dans notre échantillon, nous disposons de 4 tranches d'âges sur lesquelles nous pouvons apprécier l'incidence de l'antigène Australia :

- Entre 15 et 19 ans, 62 sérums dont 7 HBs (+), soit 11,3 %
- Entre 20 et 29 ans, 163 sérums dont 18 HBs (+), soit 11%
- Entre 30 et 39 ans, 52 sérums dont 2 HBs (+), soit 3,8 %
- Au delà de 40 ans, 8 sérums dont aucun n'est HBs (+).

Il semble que l'antigénémie Australia atteigne les fréquences les plus élevées avant l'âge de 20 ans ; cette antigénémie a tendance à diminuer avec l'âge au delà de 30 ans.

1-3 Répartition de l'antigène Australia en fonction des ethnies

En fonction des différents groupes ethniques, nous obtenons les résultats suivants :

- parmi les 112 sujets FANG, 9 sont HBs (+), soit 8 %
- parmi les 50 sujets BAPOUNOU, 5 sont HBs (+), soit 10 %
- parmi les 30 sujets BANDJABI, 3 sont HBs (+), soit 10 %
- parmi les 93 sujets appartenant à d'autres groupes ethniques que ceux cités précédemment, 10 sont HBs (+), soit 10,75 %.

L'antigène Australia apparaît donc ne pas avoir de localisation préférentielle dans l'un ou l'autre des différents groupes ethniques.

1-4 Antigène Australia et ictère

3 des 27 sujets HBs (+), soit 11 % des porteurs de l'antigène Australia, ont présenté une "jaunisse" dans leurs antécédents. Il s'agit dans les 3 cas de sujets jeunes, de 21 à 25 ans : 2 d'entre eux présentent de faibles taux d'anticorps anti HBs et peuvent être considérés comme des porteurs HBs (+) en voie de négativation progressive (hépatite virale en cours de convalescence ?).

En résumé, l'incidence de l'antigène Australia (antigène de surface HBs) dans la population générale gabonaise se situe entre 9 et 9,5 %. Les individus du sexe masculin sont plus volontiers porteurs (13 % contre 4 %).

La fréquence de l'antigène Australia apparaît plus marquée avant l'âge de 20 ans, elle diminue nettement avec l'âge au delà de 30 ans. Il n'y a pas d'ethnie préférentielle.

2) La recherche de l'anticorps de surface (anti HBs)

Elle a été réalisée par méthode radioimmunologique en phase solide et a révélé que 204 des 285 sujets apparemment sains, présentent des anticorps anti HBs dans leur sérum. Cela représente environ 71,60 % de l'échantillon représentatif de la population générale gabonaise.

2-1 Anticorps anti HBs et sexe

- sur 165 hommes, 112 sont anti HBs (+), soit 67,9 % de la population masculine
- sur 120 femmes, 92 sont anti HBs (+), soit 76,60 % de la population féminine.

L'incidence de l'anticorps anti HBs est donc très grande dans la population générale ; un peu plus marquée dans la population féminine.

2-2 Répartition de l'anticorps anti HBs en fonction de l'âge

- Entre 15 et 19 ans, 62 sérums dont 46 sont anti HBs (+), soit 74,2 %
- Entre 20 et 29 ans, 163 sérums dont 112 sont anti HBs (+), soit 68,7 %
- Entre 30 et 39 ans, 52 sérums dont 33 sont anti HBs (+), soit 75 %
- Au delà de 40 ans, 8 sérums dont 7 sont anti HBs (+), soit 87,5 %

Avant 40 ans, l'incidence de l'anticorps anti HBs, est à peu près le même ; après 40 ans, elle semble s'accroître.

2-3 Répartition de l'anticorps anti HBs en fonction des différents groupes ethniques

- parmi 112 sujets FANG, 79 sont anti HBs (+), soit 70,5 %
- parmi 50 sujets BAPANOU, 39 sont anti HBs (+), soit 78 %
- parmi 30 sujets BANDJABI, 21 sont anti HBs (+), soit 70 %
- parmi les 93 sujets appartenant aux autres groupes ethniques, 65 sont anti HBs (+), soit 69,9 %.

L'incidence de l'anticorps anti HBs n'a donc aucune ethnie préférentielle.

En résumé, 71 à 72 % de la population générale gabonaise présente dans leur sérum des anticorps anti HBs ; les femmes apparaissent un peu plus volontiers porteuses d'anticorps que les hommes ; cette incidence de l'anticorps anti HBs, identique dans les quarantes premières années de la vie, semble légèrement s'accroître au delà de 40 ans.

3) La recherche de l'anticorps anti HBc (antinucléocapsidique) chez les sujets HBs (-), et anti HBs (-).

.3.1 Par immunofluorescence indirecte

Nous obtenons les résultats suivants :

- en anti IgM, l'anticorps anti HBc (IgM) est détecté dans 19 sérums
- en anti IgG, l'anticorps anti HBc (IgG) est détecté dans 32 sérums.

11 des 19 sérums présentant des anticorps anti HBc du type IgM, présentent également des anticorps anti HBc du type IgG. Au total parmi les 285 sérums de notre échantillon témoin de la population gabonaise, 39 présentent des anticorps anti HBc seuls (IgG ou IgM) soit 13,7 % de la population :

- 7 sujets, soit 2,4 % de la population, présentent des anticorps anti HBc uniquement du type IgM, c'est à dire témoin d'une réaction immunologique récente. L'infection virale B peut donc être considérée chez ces sujets comme récente ou actuelle, et les titres d'anticorps anti HBc comme très probablement élevés.

- 12 sujets, soit 4,2 % de la population, présentent des anticorps anti HBc des types IgM et IgG. Chez ces sujets, il est difficile de distinguer les sujets en cours de guérison chez lesquels les IgG prennent le relais des IgM et les sujets développant une hépatite chronique chez lesquels IgM et IgG sont les témoins d'une répllication virale persistante au niveau des hépatocytes.

- 20 sujets présentent des anticorps anti HBc uniquement du type IgG, c'est à dire témoin d'une infection virale B déjà ancienne et guérie.

.3.2. Par D.R.I., l'anticorps anti-HBc a été détecté seul dans 40 de nos 285 sérums, soit 14 % de l'échantillon :

- Dans 7 % des cas, il s'agit de titres élevés d'anticorps anti HBc (pourcentages d'inhibition supérieur à 100 %), témoins d'une répllication virale persistante ;

- Dans 7 % des cas il s'agit de titres plus modérés (pourcentages d'inhibition compris entre 60 et 100 %)

Au total, 16,5 % de la population générale est marquée par l'un ou l'autre des deux témoins d'une répllication virale estimée persistante (antigène HBs et anticorps HBc à titres élevés).

4) La recherche de l'antigène HBe et de l'anticorps anti HBe

* Elle a été réalisée par immunodiffusion (I.D.) et électroimmunodiffusion (E.I.D.) chez les 27 sujets HBs (+) :

- L'antigène HBe a été mis en évidence par E. I. D. chez 5 des 27 sérums HBs (+). Dans 2 cas, l'immunodiffusion, méthode moins sensible mais plus spécifique que l'E.I.D., a confirmé les résultats ; dans 3 cas, seule l'E.I.D. s'est révélée positive. Les 5 malades HBe (+) sont de sexe masculin ; leur moyenne d'âge est de 22 ans et demi, semblable à celle de l'échantillon.

L'antigène HBe est donc présent chez 18,5 % des sujets porteurs chroniques de l'antigène Australia dans la population générale gabonaise.

- L'anticorps anti HBe a été mis en évidence dans deux cas (7,4 %) par E. I. D. ; l'I. D. a confirmé le résultat dans 1 seul cas.

La recherche des transaminases et une électrophorèse des protéines sériques a été réalisée chez les 27 porteurs asymptomatiques de l'antigène HBs. Les transaminases se sont révélées normales chez tous les sujets testés ; l'électrophorèse souligne dans 75% des cas une hyper- γ -globulinémie classique chez l'africain ; celle ci se retrouve dans les mêmes proportions chez les sujets porteurs de l'Ag HBs. Il n'existe pas de différences entre sujets porteurs de l'Antigène e, de l'anticorps anti-e et les autres. Ces résultats sont en faveur de portage sain de nos 27 témoins.

5) Détection et dosage de l'A.F.P. dans la population gabonaise

La recherche de l'A. F. P. a été réalisée par méthode radioimmunologique au Centre International de la Recherche sur le Cancer (C.I.R.C.)

Elle a été pratiquée chez les 27 sujets porteurs apparemment sains de l'antigène Australia ainsi que chez 27 sujets HBs (-) présentant des critères "d'âge, d'ethnie et de sexe" comparables aux porteurs chroniques HBs(+). La moyenne d'âge de ces 54 témoins est de 23 ans ; chaque groupe comprend 22 hommes et 5 femmes.

5-1 Les résultats montrent

- des taux d'A. F. P. compris entre 0,9 ui/ml et 160 ui/ml (1 ui = 1,4 nanogr) parmi les 27 sujets porteurs chroniques de l'antigène Australia. La moyenne se situe à 10,4 ui/ml (environ 14,5 nanogr/ml ;

- des taux d'A. F. P. compris entre 1,1 ui/ml et 445 ui/ml parmi les 27 sujets HBs (-). La moyenne se situe autour de 30,2 ui/ml (environ 42,30 nanogr/ml).

Ces chiffres, très élevés pour des sujets sains, imposent la remarque suivante : parmi les 54 sérums testés, 10 proviennent de femmes. C'est parmi ces 10 sérums de femmes que sont rencontrés des taux les plus élevés d'A. F. P. sérique, en particulier chez 5 d'entre elles où l'A. F. P. atteint des valeurs de "32 - 160 - 120 - 110 - 445 ui/ml". Rappelons que dans notre échantillon représentatif de la population gabonaise, la plupart des sérums féminins ont été prélevés au cours d'un bilan systématique de grossesse. L'A. F. P. étant la protéine majeure de l'embryon à un stade fœtal de son développement, celle-ci a été mise en évidence par de nombreux auteurs à des taux physiologiques élevés de 100 à 800 nanogr/ml dans le sérum de la femme enceinte (52).

Nos résultats ont donc été "faussés" par l'état très probable de gravidité de 5 de nos témoins.

5-2 En se limitant strictement aux témoins masculins (22 HBs (+) et 22 HBs (-), les résultats changent

- parmi les témoins masculins porteurs de

l'antigène Australia dans la population générale gabonaise, les taux sériques d'A. F. P. varient entre 0,9 et 32 ui/ml ; pour une moyenne de 5,16 ui/ml soit 7,2 nanogr/ml.

- parmi les témoins masculins HBs (-), les taux sériques varient entre 1,1 et 17 ui/ml ; pour une moyenne de 3,9 ui/ml, soit 5,4 nanogr/ml.

En résumé ces résultats, obtenus à partir de 2 populations témoins masculines dont la moyenne d'âge est de 23 ans, montrent qu'il n'existe pas d'activité A. F. P. sécrétrice particulière chez les sujets porteurs chroniques "sains" de l'antigène Australia, par rapport à ceux ne présentant pas l'antigène Australia dans leur sérum.

Il est à remarquer qu'un seul des 22 sujets témoins masculins HBs (+) a présenté des taux sériques d'A. F. P. dépassant la valeur physiologique limite de 20 nanogr/ml. De même un seul des 22 sujets masculins HBs (-) a présenté des taux sériques d'A. F. P. dépassant la valeur de 20 nanogr/ml.

b) Parmi les malades

Avant de détailler les résultats de chacun des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B, nous nous proposons d'étudier les valeurs de sécrétion de l'A. F. P. sérique dans chacun des 3 échantillons de malades précédemment décrit :

- d'une part pour avoir une idée de l'activité A. F. P. sécrétrice de chacun des 3 grands groupes d'affections proposées ;

- d'autre part pour disposer d'un nouvel argument diagnostique permettant, parmi l'échantillon des "affections hépatiques chroniques", de déceler des cancers primitifs du foie passés cliniquement inaperçus (taux d'A. F. P. supérieur à 10 microgr/ml).

1) La recherche de l'A. F. P.

Réalisée par méthode radioimmunologique sur tous les sérums prélevés chez les sujets atteints de "cancers primitifs du foie - autres affections hépatiques sévères - hépatites virales aiguës", les résultats sont exprimés en unités internationales par millilitre (ui/ml) ; 1 ui/ml = 1,4 nanogramme par millilitre (nanogr/ml).

1-1 A. F. P. et Cancers Primitifs du Foie

1-1-1 Parmi les 11 sérums étiquetés "C. P. F. certains"

- 7 d'entre eux sont "A. F. P. sécrétant" à des taux très élevés, spécifiques du cancer primitif du foie (à l'exception du tératoblastome). Les taux varient entre 20 200 ui/ml et 230 000 ui/ml, ce qui correspond en nanogrammes/ml à des chiffres compris entre 28 280 nano/ml et 322 000 nanogr/ml (soit 28 microgr/ml et 32 microgr/ml).

- 3 d'entre eux sont "A. F. P. sécrétant" à des taux modérés non spécifiques du C. P. F., et supérieurs aux valeurs physiologiques. Ces taux varient entre 38 et 354 ui/ml, soit en nanogrammes entre 53 nanogr/ml et 435 nanogr/ml.

- 1 seul présente une très faible activité physiologique A. F. P. sécrétante puisque la valeur de l'A. F. P. sérique ne dépasse pas 4 ui/ml (5,6 ui/ml). Il s'agit d'un malade chez lequel la preuve du diagnostic a été apportée par l'histologie hépatique.

En résumé 63,6 % de nos C. P. F. certains sont A. F. P. sécrétant à des valeurs hautement spécifiques, décelables par l'immunodiffusion d'Ouchterlony (taux supérieur à 10 microgr/ml ; 91 % de nos C. P. F. certains sont A. F. P. sécrétant à des valeurs supérieures à la limite physiologique de 20 nanogr/ml (en D. R. I.).

Remarque : nous signalons, que parmi nos C. P. F. certains, le taux de loin le plus élevé d'A. F. P. a été mis en évidence dans le sérum de notre plus jeune malade, âgé de 18 ans.

1-1-2 Parmi les 15 sérums étiquetés
"C. P. F. présumés"

L'A. F. P. n'a été recherchée que chez 14 d'entre eux :

- 1 taux très élevé de 89 000 ui/ml, spécifique du C. P. F. (en dehors du tératoblastome) a été mis en évidence dans 1 seul cas. Cela représente 124 600 nanogr/ml, soit plus de 124 microgr/ml.

- Des valeurs élevées, très significatives mais non spécifiques, comprises entre 1400 et 3400 ui/ml ont été mises en évidence dans 3 cas. Cela représente des taux compris entre 1,9 microgr/ml et 4,9 microgr/ml. Chez 2 de ces malades, la laparoscopie a mis en évidence une cirrhose mixte avec présence de macronodules hypervascularisés très suspects de dégénérescence ; l'autre malade n'a été sélectionné que sur des critères cliniques.

- Des valeurs modérément élevées, comprises entre 24 et 151 ui/ml, sont retrouvées chez 4 malades. Cela représente des taux compris entre 33 et 211 nanogr/ml.

- Enfin dans 6 cas, l'A. F. P. est secrétée à des taux physiologiques inférieurs à 20 nanogr/ml.

En résumé,

- 7,1 % (1 sur 14) des C. P. F. présumés secrètent l'A.F. P. à des taux spécifiques supérieurs à 10 microgr/ml, décelables par l'immunodiffusion d'Ouchterlony.

- 28,6 % secrètent l'A. F. P. à des taux très hautement significatifs supérieurs à 1 microgr/ml.

- 57,1 % des C. P. F. présumés secrètent l' A. F. P. à des taux pathologiques supérieurs à la limite physiologique de 20 nanogr/ml.

Au total, sur notre échantillon de 26 C. P. F., par D. R. I. :

- 32 % sont A. F. P. secrétant à des taux spécifiques supérieurs à 10 microgr/ml ;

- 44 % sont A. F. P. secrétant à des taux supérieurs à 1 microgr/ml ;

- 72 % sont A. F. P. secrétant à des taux supérieurs à la limite physiologique de 20 nanogr/ml ;

- et 28 % des C. P. F. secrétant l' A. F. P. à des taux physiologiques inférieurs à 20 nanogr/ml.

1-2 A. F. P. et les autres affections hépatiques chroniques sévères

Parmi les 56 malades, la recherche d' A. F. P. donne les résultats suivants :

- 1 taux très élevé à 280 000 ui/ml est mis en évidence dans un seul cas. Cela représente une valeur de 392 000 nanogr/ml (soit 392 microgr/ml), caractéristique du cancer primitif du foie. Le malade concerné était hospitalisé dans notre service à Libreville pour hématomé et ictère dans un contexte de cirrhose décompensée ; il a très vite sombré dans un coma hépatique terminal.

- Des valeurs élevées d' A. F. P., à des taux de 2500 et 4600 ui/Ml, ont été décelées chez 2 malades. Cela représente des taux de 3,5 à 6,4 microgr/ml.

Il s'agit pour le premier de ces malades d'un homme de 50 ans, hospitalisé pour l'apparition au cours des 3 derniers mois de douleurs hépatiques et d'un amaigrissement récent important (15kg en 3 mois) ; la palpation met en évidence une hépatomégalie ferme à deux travers de doigt. Pour le deuxième malade, il s'agit d'un homme de 40 ans, hospitalisé pour altération profonde de l'état général et énorme ascite isolée (sans notion d'éthylisme).

- 8 malades présentent des taux d'A. F. P. sériques entre 17 et 210 ui/ml, soit 23 et 294 nanogr/ml.

- Enfin tous les autres, soit 45 malades, secrètent l'A. F. P. à des taux physiologiques inférieurs à 20 nanogr/ml.

Au total, en éliminant de cet échantillon (affections hépatiques chroniques sévères non cancéreuses) le malade dont le taux d'A. F. P. atteint des chiffres de 392 microgr/ml et chez lequel la dégénérescence maligne est pratiquement certaine, nous constatons en D. R. I. :

- que 3,7 % des malades atteints d'affections hépatiques chroniques sévères non cancéreuses, secrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à 1 microgr/ml (inférieurs à 10 microgr/ml) ;

- que 17,8 % des malades secrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à la limite physiologique de 20 nanogr/ml ;

- et que 83,4 % des malades de cet échantillon secrètent l'A. F. P. à des taux physiologiques inférieurs à 20 nanogr/ml.

1-3 A. F. P. et les hépatites virales aiguës

La recherche de l'A. F. P. dans les 15 sérums provenant de sujets atteints d'hépatites virales aiguës, donne des valeurs comprises entre 2,5 et 610 ui/ml, soit 3,5 et 854 nanogr/ml.

La moyenne est de 56,45 ui/ml, soit 79 nanogr/ml. 5 de ces 15 sérums secrètent l' A. F. P. à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml.

Les deux hépatites virales graves:

- l'hépatite virale fulminante, chez une jeune femme de 18 ans, avec tableau immédiat d'insuffisance hépatique aigüe, a atteint des valeurs de 610 ui/ml (850 nanogr/ml)

- l'hépatite aggrévée, chez un jeune homme de 18 ans, avec tableau d'insuffisance hépatique aigüe au 15e jour d'évolution, a atteint des valeurs de 48 ui/ml (67 nanogr/ml).

Les 3 tableaux d'hépatites virales aigües banales ont atteint des valeurs de 69 - 27 - 26 ui/ml (96 - 38 - 36 nanogr/ml).

Les 9 autres tableaux d'hépatites virales aigües banales, ainsi que celui d'hépatite cholestatique, sont restés à des taux physiologiques d'A. F. P. inférieurs à 20 nanogr/ml.

En résumé, 33 % de nos hépatites virales aigües ont une activité A. F. P. sécrétrice supérieure à la limite physiologique de 20 nanogr/ml, dans tous les cas les taux sont restés inférieurs à 1 microgr/ml. Le taux le plus élevé (850 nanogr/ml) a été obtenu dans le cadre d'un tableau d'hépatite virale fulminante.

2) Recherche des différents marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B

Avant de commencer l'étude des différents marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B, nous nous proposons de remanier et de redéfinir les 3 échantillons de malades sur lesquels va être réalisée cette étude, en tenant compte des résultats de l'A. F. P. sérique.

Ainsi le groupe de "Cancers primitifs du foie certains" va recevoir 2 malades supplémentaires chez lesquels la recherche de l'A. F. P. a révélé des taux très élevés de 89 000 et 280 000 ui/ml. Il s'agit d'un malade appartenant au groupe des "C. P. F. présumés" et d'un malade classé jusqu'ici dans le groupe des maladies hépatiques chroniques non cancéreuses.

Le groupe des "C. P. F. présumés" comprend donc maintenant 14 malades.

Le groupe des "affections hépatiques chroniques non cancéreuses" est constitué de 55 malades.

Le groupe des hépatites virales aiguës reste inchangé.

L'étude des différents marqueurs du virus de l'hépatite B va être réalisée chez les trois échantillons de malades suivants :

- un échantillon de malades atteints de cancers primitifs du foie (27 sérum) :

+ 13 C. P. F. certains

+ 14 C. P. F. présumés

- un échantillon de malades atteints d'affections hépatiques chroniques non cancéreuses (55 malades)

- un échantillon de malades atteints d'hépatites virales aiguës (15 malades).

2-1 Parmi les C. P. F. (27 sérums)

2-1-1 Recherche de l'antigène Australia

Par D. R. I., l'antigène de surface HBs a été

mis en évidence chez 19 de nos C. P. F., soit 70,4 % : 9 des 13 C. P. F. certains (soit 69,2 %) et 10 des 14 C. P. F. présumés (71,4 %) ; l'incidence de l'antigène Australia est donc "similaire" dans chacun de nos 2 sous groupes.

En fonction des tranches d'âges, l'incidence des malades porteurs de l'antigène Australia est la suivante dans notre échantillon :

- Entre 18 et 29 ans : 60 % (3/5)
- Entre 30 et 39 ans : 100 % (8/8)
- Entre 40 et 49 ans : 66,6 % (2/3)
- Entre 50 et 59 ans : 66,6 % (4/6)
- Au dessus de 60 ans : 40 % (2/5).

70,4 % des C. P. F. sont porteurs de l'antigène Australia ; c'est entre 30 et 40 ans que l'incidence est la plus importante ; elle diminue ensuite avec l'âge au delà de 60 ans.

2-1-2 La recherche de l'anticorps anti HBs

L'anticorps a été détecté, par D. R. I., chez 5 des 27 C. P. F., soit 18,5 % (7,7 % de nos 13 C. P. F. certains ; 28,6 % de nos 14 C.P.F. présumés).

En fonction de l'âge, l'incidence de l'anticorps anti HBs donne les résultats suivants :

- Entre 18 et 29 ans : 20 % (1/5)
- Entre 30 et 39 ans : 12,5 % (1/8)
- Entre 40 et 49 ans : 0 % (0/3)
- Entre 50 et 59 ans : 16,6 % (1/6)
- Au dessus de 60 ans : 40 % (2/5).

En résumé 18,5 % des C. P. F. ont des anticorps anti HBs dans leur sérum. Faible dans l'ensemble, l'activité anti HBs (+) s'accroît chez les malades âgés de plus de 60 ans.

2-1-3 La recherche de l'anticorps anti HBc seul

4 des malades atteints de C. P. F. ne présentent ni l'antigène Australia, ni l'anticorps anti HBs. Chez ces 4 sujets a été recherché l'anticorps anti HBc.

Par D. R. I., l'anti HBc est mise en évidence dans les 4 sérums :

- 2 donnent des pourcentages d'inhibition supérieur à 100 %, ce qui permet de dire que l'anticorps anti HBc existe à des titres élevés dans le sérum des malades, et serait ainsi témoin d'une répllication virale encore active.

- Les 2 autres donnent des pourcentages d'inhibition voisins de 90 % ; nous considérons qu'au dessous de 100 %, les pourcentages d'inhibition ne correspondent pas à des titres d'anticorps anti HBc suffisamment élevés pour être considérés comme témoins d'une répllication virale active.

. Par immunofluorescence indirecte, la positivité de ces 4 sérums en anticorps anti HBc a été confirmée. Seule la réaction utilisant une anti IgG est positive (les 4 sérums sont négatifs en anti IgM) ; elle témoigne d'une infection par le virus B déjà ancienne.

Au total, si 4 (14,8 %) de nos C. P. F. présentent l'anticorps anti HBc seul dans le sérum, nous pouvons dire que chez 2 d'entre eux (7,4 %) les titres élevés d'anticorps anti HBc sont les témoins d'une répllication virale encore active et ancienne (IgG).

La présence de l'un des deux marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B témoins d'une répllication virale persistante. "Antigène Australia et/ou anti HBc à des titres élevés" se retrouve chez 21 de nos 27 C. P. F., soit 77,7 %.

En fonction des tranches d'âges l'incidence de l'un des 2 témoins d'une répllication virale active est la suivante ;

elle apparaît marquée même après 60 ans ; il est fort probable qu'elle régresse au delà :

- Entre 18 et 29 ans : 3/5, soit 60 %
- Entre 30 et 39 ans : 8/8, soit 100 %
- Entre 40 et 49 ans : 2/3, soit 66,6 %
- Entre 50 et 59 ans : 5/6, soit 83,3 %
- Au dessus de 60 ans : 3/5, soit 60 %.

Les C. P. F., cliniquement extériorisés entre 30 et 40 ans, sont tous marqués par l'un des témoins sérologiques d'une réplication virale active.

2-1-4 Recherche de l'antigène HBe et l'anticorps anti HBe

L'antigène HBe est mis en évidence chez 2 de nos 27 C. P. F. en E. I. D., soit en réalité chez 2 des 19 C. P. F. porteurs de l'antigène AUstralia, 10,5 % des C. P. F. HBs (+). Il s'agit de 2 malades du sexe masculin, dont l'activité A. F. P. est supérieure à 10 microgr/ml.

L'anticorps n'a jamais été détecté.

89,5 % des C. P. F. ne présente ni antigène HBe, ni antigène anti HBe.

2-1-5 Activité A. F. P. sécrétrice et antigène Australia chez les C. P. F.

Dans notre échantillon de 27 C. P. F.,

32 % sont A. F. P. sécrétant à des taux supérieurs à 10 microgr/ml,
et 72 % à des taux supérieurs à la limite physiologique de 20 nanogr/ml.

- Parmi les C. P. F. strictement porteurs de l'antigène Australia,
- 37 % sont A. F. P. secrétant à des taux supérieurs à 10 microgr/ml,
- 84 % à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml.

- Parmi les C. P. F. non porteurs de l'antigène Australia,
- 30 % sont A. F. P. secrétant à des taux supérieurs à 10 microgr/ml,
- 43 % à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml.

- Parmi les C. P. F. ayant une activité A. F. P. sécrétrice supérieure à 20 nanogr/ml, 84 % sont porteurs de l'anti-gène Australia.

D'après des résultats, les C. P. F. porteurs de l'antigène Australia apparaissent avoir une activité A. F. P. sécrétrice plus marquée (double environ) que celle des autres malades. Cette différence est surtout nette, pour les concentrations d'A. F. P. inférieurs à 10 microgr/ml.

Dans chacun des 2 sous groupes "C. P. F. certains et C. P. F. présumés", les résultats se répartissent de la façon suivante :

	HBs (+)	anti HBs(+)	anti HBc(+)	HBs(+)	L'un ou l'autre
			seul	et ou anti HBc à des titres élevés	
C. P. F. certains (13)	$\frac{9}{13}$ 69,2 %	$\frac{1}{13}$ 7,7 %	$\frac{3}{13}$ 23 %	$\frac{11}{13}$ 84,6 %	$\frac{13}{13}$ 100 %
C.P.F. présumés (14)	$\frac{10}{14}$ 71,4 %	$\frac{4}{14}$ 28,6 %	$\frac{1}{14}$ 7,1 %	$\frac{10}{14}$ 71,4 %	$\frac{14}{14}$ 100 %
TOTAL (27)	$\frac{19}{27}$ 70,4 %	$\frac{5}{27}$ 18,5 %	$\frac{4}{27}$ 14,8 %	$\frac{21}{27}$ 77,7 %	$\frac{27}{27}$ 100 %

2-2 Parmi les maladies hépatiques chroniques non cancéreuses

2-2-1 Recherche de l'antigène Australia

Sur 55 sérums, l'HBs a été mis en évidence dans 17 cas, soit 31% des affections hépatiques chroniques.

En fonction de l'âge, l'incidence de l'antigène de surface HBs (+) est la suivante parmi les affections hépatiques chroniques :

- Entre 18 et 29 ans, 71,4% soit 5/7
- Entre 30 et 39 ans, 33% soit 2/6
- Entre 40 et 49 ans, 35% soit 6/17
- Entre 50 et 59 ans, 13% soit 2/15
- Après 60 ans, 20% soit 2/10

En résumé, 31% des affections hépatiques chroniques non cancéreuses sont porteuses de l'antigène Australia ; cette incidence est maximum avant 30 ans, puis diminue avec l'âge.

Le sexe, dans cet échantillon, n'apparaît pas être un élément particulier de prévalence de l'HBs puisque 34% des hommes et 25% des femmes sont HBs (+) ; ce sont des chiffres comparables.

2-2-2 Recherche de l'anticorps anti HBs

Sur 55 sérums, l'anticorps anti HBs a été mis en évidence 32 fois, soit une incidence de 58,2%.

En fonction des tranches d'âges, la répartition de l'anticorps anti HBs est la suivante :

- Entre 18 et 29 ans, 28,6% soit 2/7
- Entre 30 et 39 ans, 66,6% soit 4/7
- Entre 40 et 49 ans, 47% soit 8/7
- Entre 50 et 59 ans, 66,6% soit 10/15
- Après 60 ans, 80% soit 8/10

58% des malades sont porteurs de l'anticorps HBs. Cette incidence de l'anticorps augmente avec l'âge.

2-2-3 Recherche de l'anticorps anti HBc seul

Elle a été réalisée chez tous nos sérums HBs (-) et anti- HBs (-), soit 8 des 55 malades.

Par D.R.I, l'anticorps anti HBc est présent dans 7 sérums :

- dans 4 cas, les pourcentages d'inhibitions sont supérieurs ou égaux à 100 % ; ils correspondent très probablement à des titres élevés d'anticorps et dans ces cas là on peut admettre que l'anticorps anti HBc est témoin d'une répllication virale hépatique active ;

- dans 3 cas, les pourcentages d'inhibition sont inférieurs à 100 % et correspondent à des titres d'anticorps plus modérés.

Par immunofluorescence indirecte, l'anticorps HBc n'est decélé que dans 5 des 8 sérums :

- dans 4 cas, uniquement avec la réaction utilisant l'anti IgG, il s'agit dans ces cas là d'infections virales déjà anciennes ;

- dans 1 cas, uniquement avec la réaction utilisant l'anti IgM. L'infection par le virus B peut être considérée comme récente

Au total, 7 des 55 malades sont marqués par l'anticorps anti HBc seul, soit 12,7 % de l'échantillon. 4 malades le sont à des titres élevés d'anticorps anti HBc témoins probables d'une répllication virale. L'un au moins des 2 marqueurs sérologiques témoins de la répllication virale active "antigène Australia et/ou anticorps anti HBc à titre élevé", est retrouvé dans 21 des 55 sérums, soit 38 % de l'échantillon.

En fonction des tranches d'âges, l'incidence de l'un au moins des 2 témoins de la répllication virale active est la suivante :

- entre 18 et 29 ans : 5/7 soit 71,4 %
- entre 30 et 39 ans : 2/6 soit 33 %
- entre 40 et 49 ans : 8/17 soit 47 %

- entre 50 et 59 ans : 4/15 soit 26,6 %
- après 60 ans : 2/10 soit 20 %.

Elle apparaît surtout marquée avant 30 ans, puis diminue avec l'âge.

2-2-4 Recherche de l'HBe et de l'anticorps anti HBe

L'antigène HBe a été mis en évidence chez 3 de nos 55 malades (3 hommes), en E. I. D. seulement ; soit 17,6 % des malades HBs (+) atteints d'affections hépatiques chroniques non cancéreuses. L'activité A. F. P. sécrétrice de ces 3 malades reste dans les limites physiologiques, respectivement "4,4 - 5,6 - 7,6 - ui/ml".

L'anticorps anti HBe a été détecté dans 2 sérums (1 homme et 1 femme), soit 11,7 % des malades HBs (+) ; l'activité A. F. P. sécrétrice de ces 2 malades est respectivement de 41 et 45 ui/ml.

Dans 70 % des cas, les malades n'ont ni antigène HBe, ni anticorps anti HBe.

2-2-5 Activité A. F. P. sécrétrice et antigène Australia parmi les affections hépatiques chroniques

Dans notre échantillon de 55 malades, 3,7 % se sont révélés A. F. P. sécrétant à des taux supérieurs à 1 microgr/ml et 16,6 % à des taux supérieurs à la limite physiologique de 20 nanogr/ml, tandis que 83,4 % restaient dans la limite des taux physiologiques.

Parmi les malades strictement porteurs de l'HBs (+),

- 5,9 % sont A. F. P. sécrétant à des taux supérieurs à 1 microgr/ml

- 53 % sont A. F. P. secrétant à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml

- tandis que 47 % restent A. F. P. secrétant à des taux physiologiques.

Parmi les malades HBs (+),

- 2,7 % sont A. F. P. secrétant à des taux supérieurs à 1 microgr/ml

- 11 % sont A. F. P. secrétant à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml

- tandis que 88 % restent A. F. P. secrétant à des taux physiologiques.

Parmi les affections A. F. P. secrétrices au dessus de 20 nanogr/ml, 60 % d'entre elles présentent l'antigène Australia. Parmi les affections ne secrétant pas l'A. F. P. au dessus des taux physiologiques, 25,5 % seulement présentent l'antigène Australia.

D'après ces résultats, les sujets atteints d'affections hépatiques chroniques avec antigène Australia, ont une activité A. F. P. secrétrice plus marquée (double environ).

2-3) Parmi les hépatites virales aiguës

2-3-1 La recherche de l'antigène Australia

Elle a été positive, en D. R. I. chez 9 de nos 15 sérums, soit 60 % de notre échantillon.

2-3-2 La recherche de l'anticorps anti HBs

Les anticorps sont présents dans 10 des 15 sérums testés, soit 66,6 %. Dans 4 cas HBs et anti HBs sont associés ; dans 2 cas l'anticorps est présent à des taux élevés ; dans 4 cas enfin l'anticorps est présent à de faibles taux.

2-3-3 La recherche de l'anticorps anti HBc

Par D. R. I., elle a été réalisée dans cet échantillon chez les 4 sérums HBs (-) présentant de faible taux d'anticorps : l'anticorps anti HBc est retrouvé chez ces 4 malades. Dans 2 cas, les pourcentages d'inhibitions dépassent 100 % ; il s'agit de titres élevés d'anticorps anti HBc témoins d'une répllication virale active.

Au total 11 des 15 hépatites virales présentent l'un des deux marqueurs sérologiques du virus B témoins d'une répllication virale active, soit 73,3 %.

2-3-4 Antigène HBe - anticorps anti HBe

L'antigène HBe n'a jamais été mis en évidence.

2-3-5 Antigène Australia et activité A. F. P. sécrétrice

Le taux moyen de l'A. F. P. dans cet échantillon se situe autour de 79 nanogr/ml ; 33 % de ces malades secrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml.

Parmi les hépatites virales HBs (+), le taux moyen de l'A. F. P. sérique est de 123 nanogr/ml : 44 % de ces malades secrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml.

Parmi les hépatites virales HBs (-), le taux moyen de l'A. F. P. sérique est de 12,5 nanogr/ml : 16,6 % de ces malades secrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml.

Ces résultats montrent que parmi les hépatites virales aiguës HBs (+) ont une activité A.F.P. plus marquée que les hépatites aiguës HBs (-).

En résumé

° Dans la population générale gabonaise :

- 9,47 % des sujets sont antigène HBs (+)
- 71,6 % sont anticorps anti HBs (+)
- 14 % présentent l'anticorps anti HBc seul
- 94 % présentent l'un ou l'autre des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B.
- 16,5 % présentent l'un des 2 témoins d'une répllication virale active persistante (antigène HBs et/ou anticorps anti HBc) à des titres élevés.

° Parmi les C. P. F.,

- 70, 4 % des malades sont antigène HBs (+)
- 18,5 % sont anticorps anti HBs (+)
- 77,7 % présentent l'un ou l'autre des 2 témoins d'une répllication virale active
- 14,8 % présentent l'anti HBc seul dans le sérum
- 100 % des malades présentent l'un ou l'autre des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B.

° Parmi les affections hépatiques chroniques non cancéreuses :

- 31 % des malades sont antigène anti HBs (+)
- 58,2 % sont anticorps anti HBs (+)
- 12,7 % de l'échantillon est marqué par l'anti HBc seul
- 38 % présentent l'un et/ou l'autre des 2 marqueurs témoins d'une répllication viralz active
- 98,2 % présentent l'un ou l'autre des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B.

° Parmi les hépatites virales aiguës,

- 60 % sont antigène HBs (+)
- 66,6 % sont anticorps anti HBs (+)

- 73,3 % présentent l'un et/ou l'autre des 2
témoins d'une réplication virale active

- 100 % présentent l'un ou l'autre des mar-
queurs sérologiques du virus de l'hépatite B.

Dans toutes ces affections, l'activité A. F. P.
secrétrice apparaît plus marquée parmi les malades présentant l'an-
tigène Australia dans leur sérum que parmi ceux HBs (-).

RESUME DES RESULTATS OBTENUS

(voir tableaux pages suivantes)

1) POPULATION GENERALE GABONAISE (donneurs de sang)

TABLEAU VII

	D. R. I. HBs (+) %		D. R. I. Anti HBs (+) %		D. R. I. Anti HBc (+) seul %		D. R. I. Anti HBc (+) seul à titres élevés %		D. R. I. Ag HBs (+) (ou/et) Anti HBc à titres élevés %		D. R. I. L'un ou l'autre des marqueurs du virus HB %	
SEXES												
- 165 hommes	<u>22</u> 165	13,3%	<u>112</u> 165	67,9%	<u>29</u> 165	17,6%	<u>13</u> 165	7,9%	<u>35</u> 165	21,2%	<u>161</u> 165	97,5%
- 120 femmes	<u>5</u> 120	4,2%	<u>92</u> 120	76,6%	<u>11</u> 120	9,2%	<u>7</u> 120	5,8%	<u>12</u> 120	10 %	<u>107</u> 120	89 %
AGES												
- 15 à 19 ans	<u>7</u> 62	11,3%	<u>46</u> 62	74,2%	<u>7</u> 62	11,3%	<u>5</u> 62	8 %	<u>12</u> 62	19,3%	<u>60</u> 62	96,7%
- 20 à 29 ans	<u>18</u> 163	11,3%	<u>112</u> 163	68,7%	<u>23</u> 163	14,1%	<u>13</u> 163	7,8%	<u>31</u> 163	19 %	<u>151</u> 163	92,6%
- 30 à 39 ans	<u>2</u> 52	3,8%	<u>39</u> 52	75 %	<u>9</u> 52	17,3%	<u>1</u> 52	1,9%	<u>3</u> 52	5,7%	<u>49</u> 52	94,2%
- + de 40 ans	<u>0</u> 8	0 %	<u>7</u> 8	87,5%	<u>1</u> 8	12,5%	<u>1</u> 8	12,5%	<u>1</u> 8	12,5%	<u>8</u> 8	100 %
ETHNIES												
- FANG	<u>9</u> 112	8 %	<u>79</u> 112	70,5%	<u>18</u> 112	16 %	<u>10</u> 112	8,9%	<u>19</u> 112	16,9%	<u>105</u> 112	93,7%
- BAPOUNOU	<u>5</u> 50	10 %	<u>39</u> 50	78 %	<u>6</u> 50	12 %	<u>3</u> 50	6 %	<u>8</u> 50	16 %	<u>49</u> 50	98 %
- BANDJABI	<u>3</u> 30	10 %	<u>21</u> 30	70 %	<u>5</u> 30	16,6%	<u>2</u> 30	6,6%	<u>5</u> 30	16,6%	<u>29</u> 30	96,6%
- Autres ethnies	<u>10</u> 93	10,7%	<u>65</u> 93	70 %	<u>11</u> 93	11,8%	<u>5</u> 93	5,3%	<u>15</u> 93	16 %	<u>86</u> 93	94,4%
TOTAL	<u>27</u> 285	9,47%	<u>204</u> 285	71,6%	<u>40</u> 285	14 %	<u>20</u> 285	7 %	<u>47</u> 285	16,5%	<u>268</u> 285	~94 %

- L'antigène HBs et l'Anti HBs sont associés chez 3 de nos témoins.

- L'anticorps anti HBc n'a été recherché que chez nos témoins HBs (-) et anti HBs (-).

	Nombre de sujets testés HBs (+)	Antigène HBe (+) (E.I.D. - I.D.)	Anticorps anti HBe (+) (E.I.D. - I.D.)
FEMMES	5	0 → 0 %	0 → 0 %
HOMMES	22	5 → 22,7 %	2 → 9,1 %
TOTAL	27	5 → 18,5 %	2 → 7,4 %

Anticorps et antigène HBe dans la population générale gabonaise HBs (+)

2) AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES NON CANCEREUSES ET MARQUEURS DU VIRUS DE L'HEPATITE B

TABLEAU VIII

AGES	D.R.I. HBs (+)	D.R.I. anti HBs (+)	D.R.I. anti HBc (+) seul	D.R.I. HBs (+) et/ou anti HBc à titres élevés	D.R.I. L'un ou l'autre des marqueurs
0 - 17					
18 - 29	$\frac{5}{7}$ 71,4%	$\frac{2}{7}$ 28,6%	$\frac{0}{7}$ 0%	$\frac{5}{7}$ 71,4%	$\frac{6}{7}$ 85,7%
30 - 39	$\frac{2}{6}$ 33,3%	$\frac{4}{6}$ 66,6%	$\frac{0}{7}$ 0%	$\frac{2}{6}$ 33%	$\frac{6}{6}$ 100%
40 - 49	$\frac{6}{17}$ 35,3%	$\frac{8}{17}$ 47%	$\frac{4}{17}$ 23,5%	$\frac{8}{17}$ 47%	$\frac{17}{17}$ 100%
50 - 59	$\frac{2}{15}$ 13,3%	$\frac{10}{15}$ 66,6%	$\frac{3}{15}$ 20%	$\frac{4}{15}$ 26,6%	$\frac{15}{15}$ 100%
+ de 60	$\frac{2}{10}$ 20%	$\frac{8}{10}$ 80%	$\frac{0}{10}$ 0%	$\frac{2}{10}$ 20%	$\frac{10}{10}$ 100%
TOTAL	$\frac{17}{55}$ 31%	$\frac{32}{55}$ 58,2%	$\frac{7}{55}$ 12,7%	$\frac{21}{55}$ 38%	$\frac{54}{55}$ 98,2%

	Nombre de malades testés	HBe (+)	anti HBe (+)
Femmes	5	0 → 0%	1 → 20%
Hommes	12	3 → 25%	1 → 8,3%
Total	17	3 → 17,6%	2 → 11,7%

Antigène HBe et anticorps anti HBe parmi les malades HBs (+)

3) CANCERS PRIMITIFS DU FOIE (27 SERUMS) ET MARQUEURS DU VIRUS DE L'HEPATITE B

TABLEAU IX

AGES	D.R.I. HBs (+)	D.R.I. anti HBs (+)	D.R.I. anti HBc seul	D.R.I. HBs (+) et/ou anti HBc à titres élevés	D.R.I. L'un ou l'autre des marqueurs
0 - 17					
18 - 29	$\frac{3}{5}$ 60%	$\frac{1}{5}$ 20%	$\frac{1}{5}$ 20%	$\frac{3}{5}$ 60%	$\frac{5}{5}$ 100%
30 - 39	$\frac{8}{8}$ 100%	$\frac{1}{8}$ 12,5%	$\frac{0}{5}$ 0%	$\frac{8}{8}$ 100%	$\frac{8}{8}$ 100%
40 - 49	$\frac{2}{3}$ 66,6%	$\frac{0}{3}$ 0%	$\frac{1}{3}$ 33,3%	$\frac{2}{3}$ 66,6%	$\frac{3}{3}$ 100%
50 - 59	$\frac{4}{6}$ 66,6%	$\frac{1}{6}$ 16,6%	$\frac{1}{6}$ 16,6%	$\frac{5}{6}$ 83,6%	$\frac{6}{6}$ 100%
+ de 60	$\frac{2}{5}$ 40%	$\frac{2}{5}$ 40%	$\frac{1}{5}$ 20%	$\frac{3}{5}$ 60%	$\frac{5}{5}$ 100%
TOTAL	$\frac{19}{27}$ 70,4%	$\frac{5}{27}$ 18,5%	$\frac{4}{27}$ 14,8%	$\frac{21}{27}$ 77,7%	$\frac{27}{27}$ 100%

Dans cet échantillon, 34 % des cas masculins et 25 % des femmes sont porteurs de l'antigène Australia.

	Nombre de patients HBs (+) testés	HBe (+)	anti HBe (+)
Femmes	0		
Hommes	19	2 → 10,5%	0 → 0%
TOTAL	19	2 → 10,5%	0 → 0%

Antigène HBe et anticorps anti HBe parmi les C. P. F. HBs (+)

4) HEPATITES VIRALES AIGUES ET MARQUEURS SEROLOGIQUES DU VIRUS DE L'HEPATITE B

	D.R.I.	:	D.R.I.	:	D.R.I.	:	D.R.I.	:
	HBs (+)	:	anti HBs (+)	:	Hbs (+) et/ou anti HBc à titres élevés	:	L'un ou l'autre des marqueurs	:
TOTAL	9	60%	10	66,6%	11	73,3%	15	100%
	15		15		15		15	

Nos 15 hépatites virales aiguës sont toutes nettement marquées par le virus de l'hépatite B. Il s'agit de 15 hépatites virales du type B.

	Nombre de sujets testés	:	HBe (+)	:	anti HBe (+)	:
Femmes	2	:	0 —————> 0%	:	0 —————> 0%	:
Hommes	7	:	0 —————> 0%	:	0 —————> 0%	:
TOTAL	9	:	0 —————> 0%	:	0 —————> 0%	:

Antigène HBe et anticorps anti HBe parmi les hépatites virales B HBs(+)

D - DISCUSSION

I - Appréciation de l'endémie Hépatite B au Gabon dans une population de donneurs de sang - Comparaison des résultats avec la littérature.

- 1 - L'antigène HBs
- 2 - L'anticorps anti HBs
- 3 - L'anticorps anti HBc
- 4 - Le système Ag e - anti e

II - L'Alphafoétoprotéine dans nos différents échantillons

- 1 - Dans la population générale gabonaise (D.S.)
- 2 - Parmi les affections hépatiques chroniques non cancéreuses
- 3 - Parmi les C. P. F.

III - Etude comparative des différents marqueurs sérologiques du virus HB dans les échantillons des "témoins" (D.S.), des affections hépatiques chroniques, des C. P. F.

a) Etude dynamique des marqueurs sérologiques du virus HB au cours de la séquence "témoins → cirrhoses → C. P. F."

- 1 - L'antigène HBs
- 2 - L'anticorps anti HBs
- 3 - L'anticorps anti HBc
- 4 - Le système Ag e - anti e
- 5 - L'un ou l'autre des marqueurs

b) Etude et comparaison dans le temps de la prévalence des marqueurs sérologiques du virus HB dans chacun des échantillons "témoins - affections hépatiques chroniques - C. P. F."

- 1 - Chez nos témoins (D.S.)

2 - Parmi les affections hépatiques chroniques

+ le système Ag HBs - anti HBs

+ l'anticorps anti HBc

3 - Parmi les C. P. F.

+ le système Ag HBs - anti HBs

+ l'anticorps anti HBs

I - Appréciation de l'endémie Hépatite B au Gabon
dans une population de donneurs de sang -
Comparaison des résultats avec la littérature.

1 - L'antigène HBs

* Par D. R.I, nous avons détecté l'Ag HBs dans 9,47 % de la population générale gabonaise. Cette forte incidence est en accord avec celle déjà rapportée dans d'autres pays d'Afrique Tropicale par la même technique du D. R. I, au Sénégal en particulier (47) (11) (35) ; soit 20 à 100 fois supérieure aux valeurs habituellement rencontrées en Europe et aux Etats-Unis (inférieures à 0,5 %).

* Nous avons trouvé une différence significative selon les sexes et l'homme apparaît 3 fois plus souvent porteur chronique de l'Ag HBs (13,3 %) que la femme (4,2 %).

* Les pourcentages les plus élevés de l'antigénémie HBs se rencontrent dans les tranches d'âges les plus jeunes de notre échantillon, particulièrement avant 20 ans (11,3 %) Le portage chronique du virus semblerait ne pas être indéfini puisque la fréquence du portage diminue nettement avec l'âge. Au delà de 30 ans, moins de 4 % des sujets témoins sont porteurs de l'Ag HBs. Cette diminution du portage chronique du virus avec le temps a déjà été rapportée par Prince au Sénégal.

* Il n'existe aucune localisation ethnique préférentielle de l'Ag HBs.

2 - L'anticorps anti HBs

* Toujours par D.R.I, nous avons détecté l'anti HBs dans plus de 71 % de la population étudiée. Ce chiffre élevé souligne la très grande diffusion de l'infection par le VHB dans cette région de l'Afrique équatoriale. Nous n'avons pas eu à notre connaissance d'étude rapportant de tels pourcentages d'anti HBs

dans la population générale en Afrique. Par la même technique, MAUPAS (35) rapporte des pourcentages de l'ordre de 38 % au Sénégal ; par hémagglutination directe, BLUMBERG (11) rapporte des chiffres de 65 %.

* Hommes et femmes atteignent respectivement des pourcentages de 68 et 77 % environ, différence non significative

* La prévalence de l'anti HBs dans la population témoin s'accroît progressivement avec l'âge.

* Il n'existe aucune répartition ethnique préférentielle de l'anti HBs

3 - L'anticorps Anti HBc

* l'Anti HBc a été retrouvé seul dans 14 % de notre échantillon de D. S. (Donneurs de sang) : dans 7 % des cas, les titres d'anti HBc sont élevés (pourcentages d'inhibition supérieurs à 100 % en D. R. I) et laissent supposer l'existence d'une répllication virale active persistante (86) ; ainsi 16,5 % de la population gabonaise serait porteuse de l'un (ou/et) l'autre des deux marqueurs de la répllication virale active (Ag HBs (ou/et) anti HBc à titres élevés). Au total l'anti HBc est retrouvé, seul ou associé à l'antigène HBs, chez 23 % des donneurs de sang ; ce chiffre se rapproche de ceux rapportés par MAUPAS (35) au Sénégal et BLUMBERG (11) au Mali (25 %) et au Sénégal (27,6 %), par une technique il est vrai beaucoup moins sensible (contre électrophorèse)

* Il n'existe aucune prévalence ethnique préférentielle de l'anti HBc ; aucune différence selon les tranches d'âges. La seule différence significative est observée dans la prévalence de l'anti HBc seul entre hommes (17,6 %) et femmes (9,2 %) ; cette différence n'est plus significative pour les titres élevés d'anti HBc seul (7,9 % pour les hommes, contre 5,8 % pour les femmes),

4 - Le système "Ag HBe-anti HBe"

* En utilisant les techniques très peu sensibles de l'E. I. D. et de l'I. D., l'Ag HBe a été détecté chez 5 des 27 sujets porteurs chroniques asymptomatiques de l'Ag HBs, soit 18,5 % ; l'anti HBe chez 2 d'entre eux soit 7,4 % ; et dans 74 % des cas les sujets témoins Ag HBs (+) ne sont porteurs ni de l'Ag HBe ni de l'anti HBe.

Nos résultats contrastent avec ceux obtenus en Europe et en Amérique du Nord où l'Ag e se rencontre chez moins de 10 % des donneurs de sang porteurs asymptomatiques de l'Ag HBs, et surtout l'anti e dans 30 à 70 % d'entre eux (77-87-88-91)

Ils se rapprochent de ceux de TACHIBANA au Japon (89) (Ag e = 14 % - anti e = 18,6 %) Ils ne sont pas en accord avec ceux obtenus au Sénégal dans une étude faite en commun par les facultés de Tours et de Dakar (Ag e = 8,3 % - anti e = 50 %) mais nos séries sont petites et les techniques différentes.

* Les transaminases (SGOT. SGPT) se sont révélées normales chez les 27 témoins porteurs asymptomatiques du virus. Les profils électrophorétiques soulignent dans 75 % des cas une hyperglobulinémie avec rapport A/G inférieur à 1, classiques chez l'Africain.

Il n'existe pas de différence significative entre sujets porteurs de l'Ag e, de l'anti e et ceux "Ag e" (-) et anti e (-).

Il s'agirait donc apparemment de 27 sujets sains.

* Madame COUROUCE (88) en France ne note aucune différence de répartition de l'Ag e selon sexe et âge ; par contre l'anti e apparaît plus fréquent chez les femmes (46 %) que chez les hommes (25%).

OHBAYASHI (90) au Japon souligne la diminution de la prévalence de l'Ag e avec l'âge. Nous n'avons retrouvé l'Ag^e et l'anti e que chez des sujets masculins jeunes (23 % de nos porteurs asymptomatiques masculins). 3 des 5 témoins HBe (+) ont moins de 20 ans, 1 a 23 ans, le dernier a 34 ans. Les 2 sujets anti e (+) ont 18 et 23 ans - nos résultats sont trop peu nombreux pour une quelconque interprétation

* Entre Europe et Asie apparaissent des différences nettes : en Europe les porteurs asymptomatiques de l'Ag HBs sont dans une grande proportion (30 à 70 %) porteurs de l'Anti e, donc réellement sains ; ils sont rarement porteurs de l'Ag e (moins de 10 %). En Asie, l'Ag^e est plus fréquemment rencontré, (14 à 28 % des porteurs asymptomatiques de l'Ag HBs au Japon. 89-90), dans des proportions proches de celles de l'anti e (18 à 30 %) qui est infiniment plus rarement rencontré qu'en Europe.

On retrouve pour l'Afrique certains des résultats observés en Asie (89), avec par rapport à l'Europe, une augmentation de la prévalence de l'Ag e, une diminution de la prévalence de l'Anti e et, avec nos techniques peu sensibles de l' E. I. D. et de l'I. D., une grande proportion de porteurs asymptomatiques de l'Ag HBs ne présentant ni l'Ag e ni l'anti e. Une technique 1000 fois plus sensible telle que le D.R.I permettrait certainement de dépister un plus grand nombre de sujets Ag e (+) et d'accroître le contraste avec les pays occidentaux. Le vrai porteur sain de l'Ag HBs étant celui qui est porteur de l'Anti e, le potentiel évolutif des infections à VHB est donc plus redoutable au Gabon qu'en Europe.

II - L'Alphafoetoprotéine dans nos différents échantillons.

1 - Dans la population générale gabonaise

* Par D.R.I, l'A. F. P. a été détectée

à un taux moyen de 3,9 ui/ml dans la population générale masculine HBs (-). Ce taux moyen passe à 5,16 ui/ml parmi les sujets HBs (+)/

* Nous ferons 3 remarques à ce sujet :

- ces chiffres sont proches de ceux déjà rapportés (65) dans la population masculine HBs (-) de Côte d'Ivoire (taux moyen d'environ 3,15 ui/ml)

- Il n'existe pas de différence significative entre sujets HBs (+) et HBs (-) comme cela a déjà été rapporté en Côte d'Ivoire (respectivement 3,33 et 3,15 ui/ml).

- Il n'existe apparemment aucune différence de sécrétion d'A. F. P. entre sujets porteurs de l'Ag (e) et de l'anticorps anti e, mais nos cas sont trop peu nombreux pour une quelconque interprétation.

2 - L'A. F. P. et affections hépatiques chroniques à priori non cancéreuses

* La recherche de l'A. F. P. par D. R. I a montré que 18 % environ des sujets de cet échantillon secrètent l'A. F. P. à des taux pathologiques supérieurs à 20 nanogr/ml ; et 3,7% seulement à des taux élevés supérieurs à 1 microgr/ml (mais inférieurs à 10 microgr/ml) ; 83,7% secrètent l'A.F.P. à des taux physiologiques. Nous précisons que rien ne nous permet d'écarter la possibilité d'une dégénérescence hépatique chez les sujets sécrétant l'A.F.P. à des taux supérieurs à 1 microgr/ml. Au contraire un tel taux dans la littérature est généralement associé au C.P.F., avec une probabilité de 95% (13). Il paraît donc légitime de supposer que ces "3,7%" de l'échantillon correspondent probablement à des C.P.F. non diagnostiqués, et de choisir ce taux de 1 microgr/ml comme critère diagnostique valable du C.P.F.

* Nous avons trouvé une association entre la présence de l'Ag HBs et le caractère A. F. P. sécrétant de l'affection hépatique :

47 % des malades HBs (+) secrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml, contre 11 % pour les sujets HBs (-). Cette différence est moins significative entre sujets porteurs de l'un ou/et l'autre des témoins de la réplication virale active (Ag HBs et/ou anti HBc à titres élevés) et les autres (respectivement 43 % et 14 %).

3 - L'A. F. P. et les C. P. F.

* Respectivement 91 % et 57 % de nos malades atteints de C. P. F. "certains" et "présumés" secrètent l'A. F. P. à des taux pathologiques supérieurs à 20 nanogr/ml, contre 18 % des hépatopathies chroniques non cancéreuses. Ces chiffres présentent des différences beaucoup plus significatives pour les valeurs élevées d'A.F.P. supérieurs à 1 microgr/ml, respectivement 63 % et 28 %, contre 3,7 %. L'échantillon des malades étiquetés "C. P. F. présumés" présente une sécrétion d'A. F. P. qui se rapproche d'avantage des "C.P.F. certains et présumés". Entre C.P.F. "certains et présumés, les différences de sécrétion d'A.F.P. peuvent s'expliquer par les critères de sélection de nos 2 sous groupes, manifestement témoins d'une affection tumorale déjà évoluée chez nos sujets appartenant à l'échantillon "C.P.F. certains", et par la présence dans le groupe des C.P.F. présumés de quelques malades chez lesquels le diagnostic de C.P.F. a été porté par erreur.

DRI.	AFP. < 20 nanogr/ml	20 nanogr/ml < AFP.	1 microgr/ml < AFP.
CPF.certains	9%	91%	63,6%
CPF, présumés	43%	57%	28,6%
Hépatopathies chroniques	83,7%	18%	3,7%

* Au total, sur notre échantillon complet de malades atteints de C. P. F., le D. R. I. révèle une sécrétion d'A. F. P. supérieure à 20 nanogr/ml chez 72 % d'entre eux; supérieure à 1 microgr /ml chez 44% d'entre eux; supérieure à 10 microgr /ml chez 32% d'entre eux. Depuis l'utilisation du D.R.I. une fréquence de positivité de l'ordre de 90 % a été établie dans les hépatomes africains. Nos résultats atteignent ce pourcentage élevé dans le groupe des "C.P. F. certains".

* Nous avons trouvé une association entre la présence de l'Ag HBs et le caractère A. F. P. secrétant de nos C. P. F. : 84 % des C. P. F. (certains et présumés) HBs (+) secrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à 20 nanogr/ml, contre 43 % des C. P. F. HBs (-).

Nos résultats montrent une diminution modérée de la prévalence de l'Ag HBs avec l'augmentation des taux sériques d'A. F. P. chez nos C. P. F. ; cela a déjà été observé par les auteurs japonais (92)

20 nanogr/ml < A.F.P.	$\frac{16}{19} \longrightarrow 84,2\%$
1 microgr/ml < A.F.P.	$\frac{10}{12} \longrightarrow 83,3\%$
10 microgr/ml < A.F.P.	$\frac{7}{9} \longrightarrow 77,7\%$

En somme le dosage de l'A. F. P. constitue un bon critère diagnostic entre affections hépatiques chroniques bénignes et C. P. F. : des taux supérieurs à 1 microgr /ml sont rares parmi les affections hépatiques non cancéreuses (3,7 %) ; fréquent chez les C. P. F. (44 %) ; des taux supérieurs à 10 microgr /ml sont retrouvés chez 32 % de nos C. P. F. Il existe une corrélation nette entre sujets HBs (+) et caractère A. F. P. secrétant de l'affection hépatique.

III - Etude comparative des différents marqueurs
sérologiques du virus HB dans les échantillons des témoins (Donneurs
de sang), des affections hépatiques chroniques, des C. P. F.

De nombreuses études soulignent, surtout depuis l'utilisation du D. R. I, l'importance de l'Endémie virale "Hépatite B" en Afrique Tropicale, ainsi que la précocité (46) de la contamination dans les premières années de la vie. Cette "Primo infection" précoce par le virus HB peut, soit le plus souvent passer inaperçue, soit s'exprimer sous une des différentes formes cliniques connues de l'hépatite virale. La réaction de l'organisme à l'agression virale varie selon les individus :

Dans la très grande majorité des cas, la réponse immune normale de l'organisme entraîne la formation d'anti-HBs qui aboutit au rejet du virus et à la guérison. Dans certains cas la réponse immune de l'organisme est défectueuse et ne suffit pas à interrompre la réplication virale : Il y a développement d'une antigénémie HBs, ou à défaut, apparition d'anti HBc à des titres élevés dans le sérum alors seuls témoins de la présence du virus au niveau du foie (86). Au Gabon cette tendance au portage chronique touche 9,47 % de l'échantillon de la population générale étudiée ; le pourcentage d'exposition à l'infection virale HB est de l'ordre de 94 %. Cela signifie approximativement qu'un sujet exposé sur dix restera porteur chronique de l'Ag HBs. Au Sénégal ce rapport est encore plus élevé, 1 sur 6 environ : Blumberg (11) rapporte une prévalence de l'Ag HBs de 11,3 % pour un pourcentage d'exposition de 65 % ; MAUPAS (35) une prévalence de 12 % pour un pourcentage d'exposition de 61 %, mais avec une technique de détection de l'Anti HBc moins sensible (Contreélectrophorèse). En retenant les titres élevés de l'Anti HBc comme 2^e témoin d'une réplication virale active persistante (86), 16,5 % de nos donneurs de sang au Gabon sont porteurs chroniques asymptomatique du virus, soit un sujet infecté sur 6. Ces faits soulignent à l'évidence l'étonnante tendance des africains au portage chronique du virus HB.

Parmi ces porteurs chroniques, certains sont peut-être réellement sains (anti-e (+)), mais il apparaît

aussi que beaucoup sont des malades méconnus et qui développent peut-être des lésions d'hépatite chronique asymptomatique. Notre étude sur la population générale gabonaise souligne que les porteurs chroniques asymptomatiques du virus HB ne sont pas nécessairement sains ; un des meilleurs éléments diagnostic en faveur du portage sain est la présence d'Anti-e : ce critère manque dans l'immense majorité de nos cas (anti e (+) = 7,4 % - Ag e (+) = 18,5 % . Age (-) et anti e (-) = 74 %), en E.I.D. et I.D.

Cette conclusion est confirmée par les études biologiques et histologiques qui concluent à l'impossibilité d'affirmer le portage sain en Afrique sans P. B. F. (41).

Les sujets porteurs chroniques du virus HB et atteints d'hépatite chronique asymptomatique, représentent la population à haut risque susceptible d'amorcer la séquence "Hépatite chronique active → cirrhose post hépatique → C. P. F." Cependant tous n'évolueront pas vers la cancérisation hépatique. En effet l'antigénémie HBs, donc le portage chronique du virus, diminue progressivement avec l'âge pour être remplacée par l'anti HBs. La sévérité des lésions hépatiques sera en relation avec la durée du portage chronique et le type de réponse immune. Les individus qui réussiront à se débarrasser du virus assez tôt auront toutes les chances de voir leurs lésions hépatiques se stabiliser, ou même régresser et guérir ; ceux qui garderont le virus au delà d'une certaine période de latence (15-20 ans) ont un risque accru d'évoluer vers la cirrhose post-hépatitique ; ils seront en outre fortement exposés au risque de cancérisation hépatique.

a) Etude dynamique des marqueurs sérologiques du virus HB au cours de la séquence "témoins (D.S) → cirrhoses → C. P. F.".

Pour cette étude, nous disposons de 3 échantillons de sujets, déjà détaillés dans un précédent chapitre (cf C.I.a), et qui rappellent le, présentent tous 3

des stigmates sérologiques d'exposition à l'infection virale HB dans environ 100 % des cas :

- Un échantillon de sujets apparemment sains (transaminases normales - électrophorèses normales - pas de P.B.F.) nous servira de groupe témoin (il s'agit de donneurs de sang gabonais)

- un échantillon d'affections hépatiques chroniques (dont 70 % sont des cirrhoses) sera représentatif du stade intermédiaire de la séquence.

- Enfin un échantillon de C.P.F. sera représentatif du stade terminal de la séquence.

TABEAU X

D.R.I.	Témoins	Affections hépatiques chroniques	C.P.F.
HBs + (1)	9,5%	31 %	70,4%
Anti HBs +	71,6%	58,2%	18,5%
Anti HBc + seul	14 %	12,7%	14,8%
Anti HBc + seul à des titres élevés (2)	7 %	7 %	7,4%
L'un ou l'autre des 2 témoins d'une replication virale active persistante = (1) + (2)	16,5%	38 %	77,7%
Anti HBc au sens large (seul ou associé à Ag HBs)	23 %	43,7%	85 %
L'un ou l'autre des marqueurs sérologiques de l'HBV	94 %	98,2%	100 %

PREVALENCE DES MARQUEURS SEROLOGIQUES DE L'HBV
AU COURS DE LA SEQUENCE

1 - L'antigène HBs :

Au cours de la séquence "témoins → cirrhoses → C. P. F.", nos résultats montrent une ascension très nette de la prévalence de l'Ag HBs, respectivement 9 % → 31 % → 70 %. Ces chiffres présentent des différences significatives. Ils sont "parlants" d'eux même et soulignent un rapport étroit entre la présence du virus HB et la sévérité de l'atteinte hépatique.

2 - L'anticorps anti HBs :

Inversement, l'incidence de l'anti HBs diminue nettement au cours de la séquence, respectivement 71 % → 58 % → 18 %. Ces chiffres confirment l'hypothèse d'une réponse immunologique défectueuse à l'origine de la tolérance du virus par l'organisme.

3 - L'anticorps anti HBc :

.Seul et/ou associé à l'Ag HBs, l'anti HBc est retrouvé à des pourcentages respectifs de 23 % → 43,7 % → 85 % au cours de la séquence.

.Seul, l'anti HBc se retrouve à des valeurs très proches dans chacun des échantillons (14 % → 12,7 % → 14,8 %) : à des titres élevés, la prévalence de l'anti HBc reste également identique au cours de la séquence (7 % → 7 % → 7,4 %) Considéré comme 2^e marqueur de la réplication virale, l'anti HBc à titres élevés (pourcentages d'inhibitions supérieurs à 100 % en D. R. I) ne se comporte pas comme l'Ag HBs au cours de la séquence "témoins → cirrhoses → C. P. F."

4 - Le système "Age - anti e"

	Témoins	affections hépatiques chroniques	C P F
Ag e +	18,5%	17,6%	10,5%
ANTI e +	7,4%	11,7%	0 %
Ag e - et ANTI e -	74,1%	70,7%	89,5%

Nous ne ferons que 2 remarques au sujet du système Age - anti e

- d'une part l'Age n'a été détecté que chez des sujets du sexe masculin dans chacun des 3 échantillons.

- d'autre part les résultats obtenus dans le groupe des C. P. F. (Age = 10,5 % et anti e = 0 %) sont en désaccord avec ceux de la littérature (84) (35) qui souligne au contraire dans l'ensemble une fréquence d'anti e élevée chez les C. P. F. africains. A Lyon, P. Chevalier dans sa thèse (91) a observé 30 % d'Ag e(+) et 30 % d'antie (+) dans 18 C. P. F. HBs (+) par les mêmes techniques (I. D. et E. I. D.).

5 - L'un ou l'autre des marqueurs
sérologiques du virus HB

atteignent des pourcentages de 94 %
→ 98,2 % → 100 % au cours de la séquence. L'exposition à l'infection par le virus HB est donc très importante dans chaque échantillon. Le processus oncogène est précédé ou accompagné dans 100 % des cas par l'infection virale HB.

b) Etude et comparaison dans le temps de la prévalence des marqueurs sérologiques du virus HB dans chacun des échantillons "témoins - affections hépatiques chroniques - C. P. F." (figures I, II, III, IV)

1 - Chez nos témoins (D.S.)

Nos résultats (Cf I de la discussion) sont conformes à ceux obtenus par d'autres auteurs en Afrique.

2 - Parmi les affections hépatiques chroniques (figures I. III. IV + tableau n° VIII)

* Le système "Ag HBs - anti-HBs".

- la prévalence de l'Ag HBs diminue rapidement et précocement avec l'âge : maximum avant 30 ans (71 %), elle passe à des chiffres de 30 à 35 % entre 30 et 50 ans ; au delà de 60 ans, l'incidence de l'Ag HBs n'est plus que de 20 %.

- Inversement l'incidence de l'anti HBs s'accroît progressivement et proportionnellement : 30 % avant l'âge de 30 ans ; 50 à 65 % entre 30 et 50 ans ; 80 % au delà de 60 ans.

. L'évolution du système "Ag HBs - anti HBs" avec le temps souligne l'importance du rôle joué par le virus HB : 70 % des affections hépatiques chroniques d'apparition précoce (avant 30 ans) sont associées à l'Ag HBs, ce qui permet d'admettre le rôle joué par le virus HB dans leur pathogénèse

. La diminution de l'antigénémie HBs avec le temps (au delà de 30 ans) laisse supposer une diminution de la répllication virale suivie d'une augmentation corrolaire des anti HBs.

* L'anticorps anti HBc. Qu'il soit seul (12,7%), seul ou/et associé à l'Ag HBs (43,7%), seul à des titres élevés (7%), la prévalence de l'anticorps anti HBc ne présente aucune particularité évolutive avec le temps.

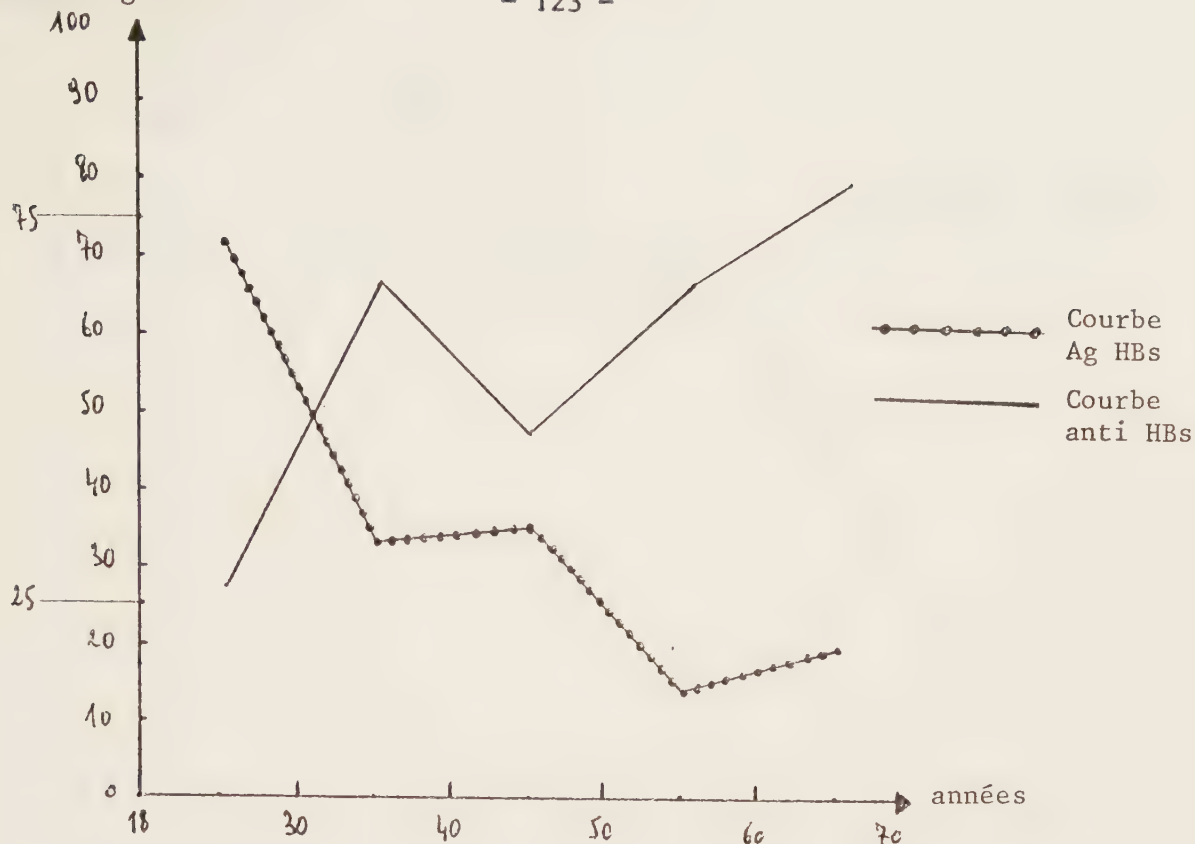


FIGURE I : Evolution du système Ag HBs- anti HBs avec l'âge dans le groupe des affections hépatiques chroniques.

3 - Parmi les C. P. F. (figure II. III IV + tableau n° IX)

* Le système Ag HBs-Anti HBs. L'incidence de l'Ag HBs atteint des valeurs très élevées (70 %) : maximum entre 30 et 50 ans, (67 à 100 %), l'âge de prédilection du C. P. F ; Ce n'est que tardivement au delà de 60 ans (40 %) que la courbe de l'antigénémie HBs tend à fléchir, tandis que celle des anticorps anti HBs s'élève à nouveau rapidement.

Ici aussi le portage chronique du virus HB n'est pas indéfini ; la chute de la prévalence de l'Ag HBs se manifeste à des âges et à des vitesses différentes selon les 3 échantillons étudiés (figure III) : elle apparaît au delà de 30 ans dans notre groupe témoin (D.S.) et celui des affections hépatiques chroniques ; le portage du virus est beaucoup plus stable chez les C. P. F. , mais finit lui aussi par fléchir au delà de 60 ans, du fait soit d'une diminution des capacités de répllication virale, soit d'un décès plus précoce des affections hépatiques associées à l'H.B.V.

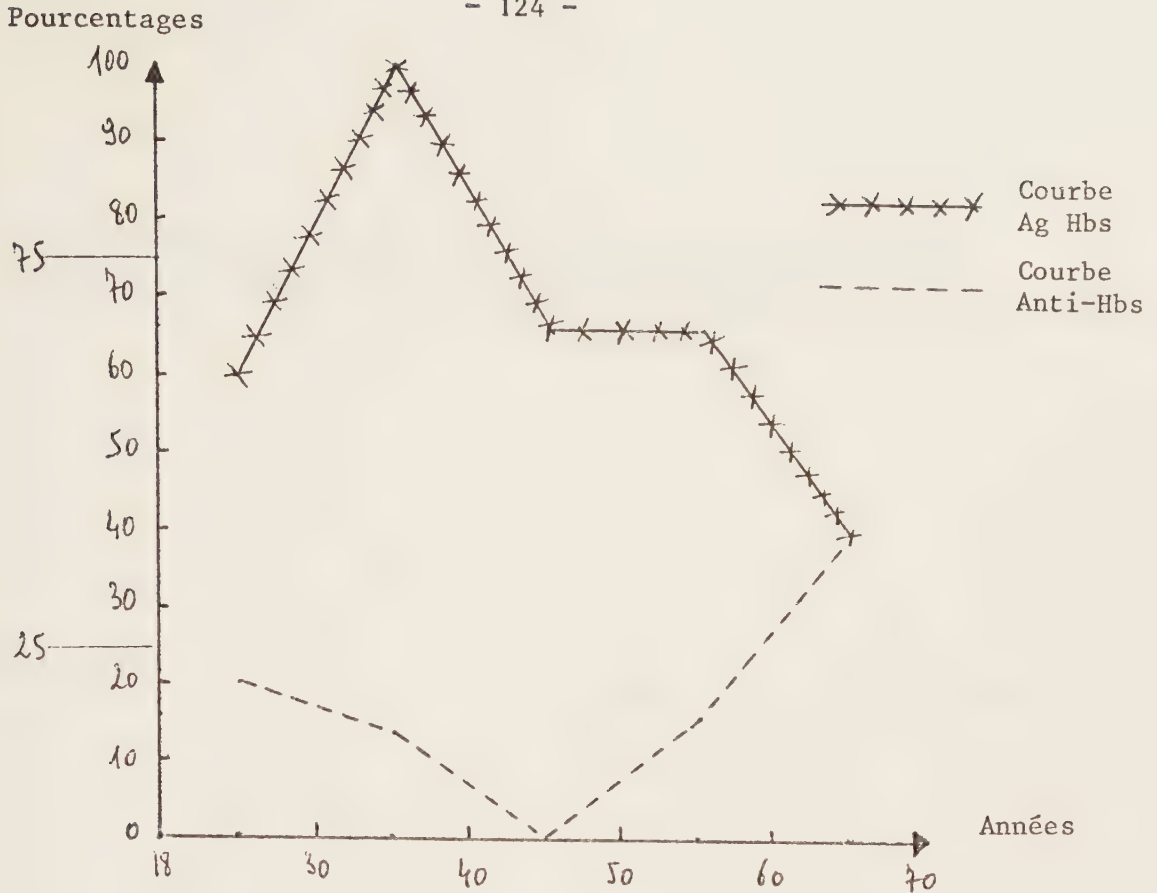


FIGURE II : Evolution du système Ag HBs - Anti HBs avec l'âge dans le groupe des CFP

★ L'anticorps anti HBC :

qu'il soit seul (14,8 %) ; seul ou/et associé à l'Ag HBs (85 %) ; seul à des titres élevés (7,4 %), l'anti HBc ne présente aucune particularité évolutive avec le temps.

Cependant nos résultats montrent qu'il existe une étroite corrélation entre le virus HB et le C.P.F : La prévalence de l'Ag HBs y est supérieure à 70 %. L'un ou l'autre des témoins d'une répllication virale active (Ag HBs et/ou anti HBc à titres élevés) se retrouve dans plus de 77 % des cas ; l'anticorps anti HBc est présent chez 85 % de nos malades et se révèle être le meilleur marqueur sérologique chez les C. P. F. de l'infection virale HB passée ou actuelle ; l'anticorps anti HBs ne touche pas plus de 19 % de l'échantillon. Ces chiffres sont très proches de ceux obtenus par Blumberg au Sénégal en 1976 (11).

COMPARAISON EVOLUTIVE DU SYSTEME Ag HBs- Anti HBs
ENTRE LES 3 ECHANTILLONS ETUDIES (Témoins, cirrhoses, CPF)

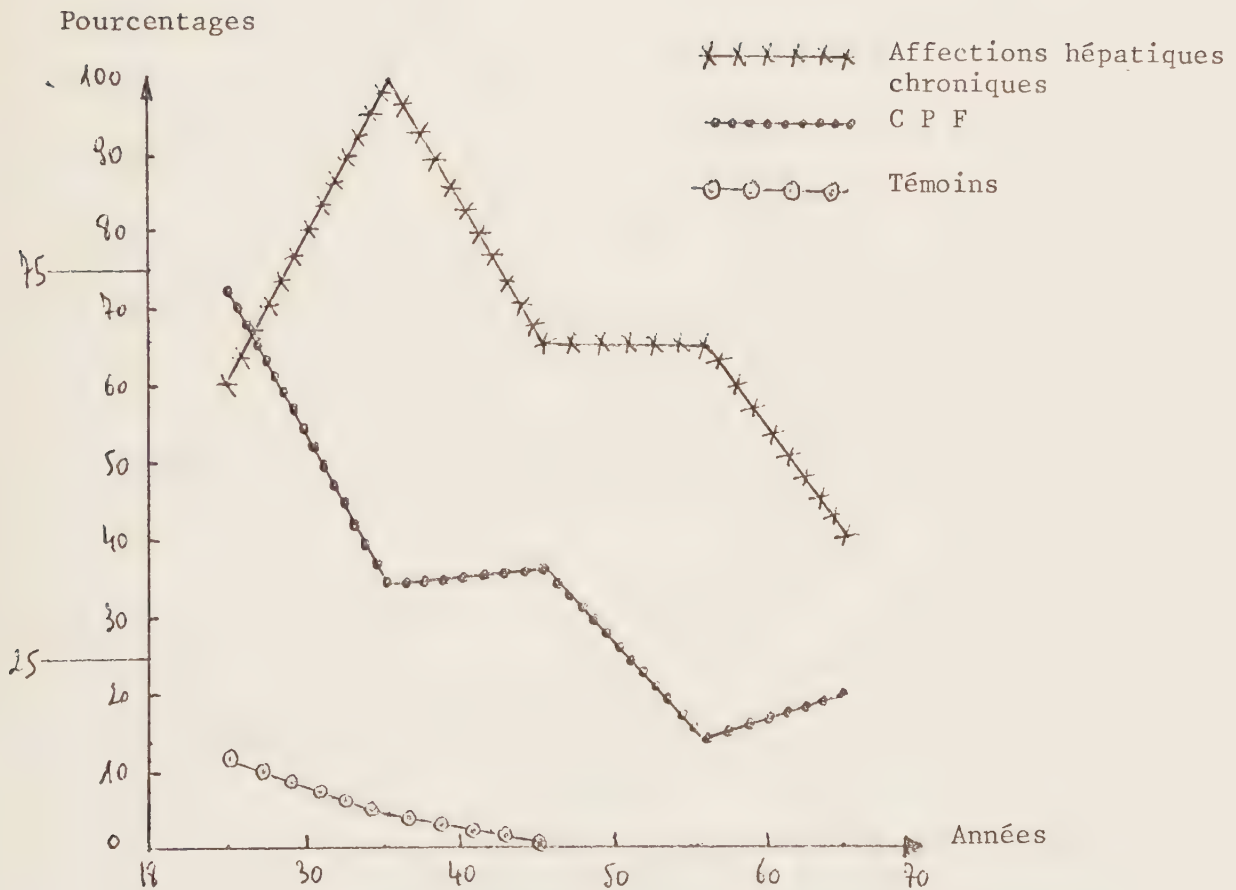


FIGURE III : Evolution de l'Antigémie HBs dans le temps

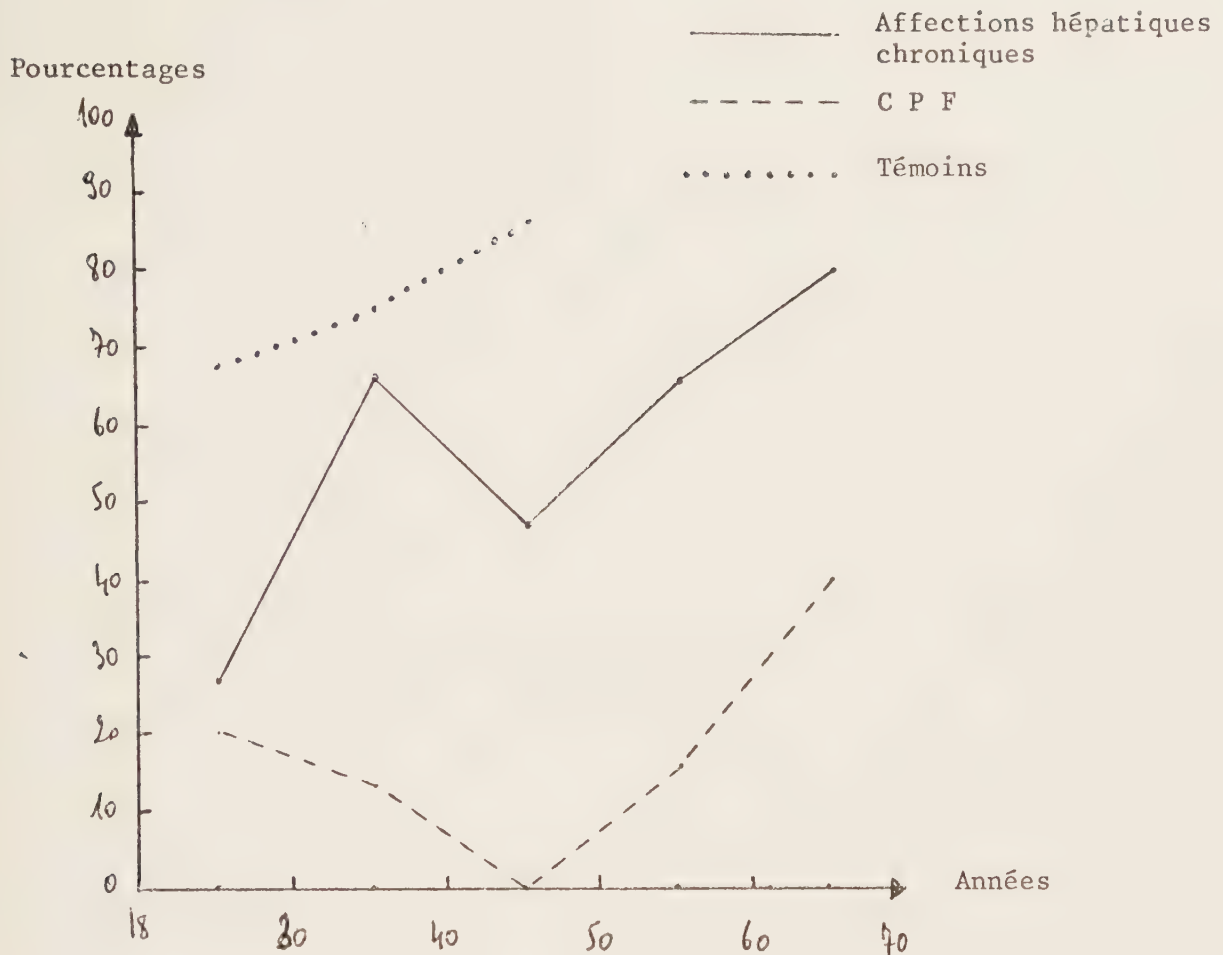


FIGURE IV : Evolution de la prévalence de l'Anti HBs dans le temps

EN RESUME

L'importance considérable de l'endémie "Hépatite B" - La tendance étonnante des Africains au portage chronique du virus - Le faible pourcentage de sujets réellement porteurs sains (anti e (+)) - L'ascension très nette de la prévalence de l'HBs au cours de la séquence "D. S. → hépatopathies chroniques → C.P.F." constituent autant d'arguments susceptibles de renforcer l'hypothèse présentant l'infection par le virus HB comme le facteur principal impliqué dans l'éthiopathogénie du C. P. F. en Afrique.

E - CONCLUSIONS

1 - La fréquence des infections par le virus de l'hépatite B (V.H.B.) dans la population gabonaise a été étudiée grâce à la recherche sérologique en D. R. I. des divers marqueurs du V. H. B. (antigène et anticorps HBs - anticorps anti HBc) effectuée sur un échantillon de donneurs de sang dont la moyenne d'âge est de 25 ans

* 9,47 % des sujets furent trouvés porteurs de l'antigène HBs avec :

- une prédisposition particulière des hommes au portage chronique (13,3 % des hommes contre 4,2 % des femmes)

- une précocité de la contamination dans les premières années de la vie (11,3 % avant 20 ans - 3,8 % après 30 ans)

- un faible pourcentage de sujets réellement porteurs chroniques sains de l'antigène HBs (7,4 % d'anti e +), donc un potentiel évolutif moins favorable qu'en Europe (30 à 60 % d'anti e +)

* 71,6 % des sujets étaient porteurs d'anti HBs

* 16,5 % de l'échantillon était positif pour l'un ou l'autre des deux témoins sérologiques signant la persistance d'une répllication du V. H. B. (antigène HBs et/ou anti HBc à des titres élevés)

* 94 % de l'échantillon présentait au moins un des stigmates sérologiques de l'infection par le V. H. B.)

Ces résultats soulignent la très grande diffusion du virus de l'hépatite B dans la population de cette région de l'Afrique Equatoriale.

2 - Afin de préciser un rôle éventuel du virus

de l'hépatite B dans l'étiopathogénie des C. P. F. en Afrique, nous avons comparé la prévalence en D. R. I. des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B chez trois groupes de sujets "des sujets apparemment sains (donneurs de sang) - des sujets atteints d'affections hépatiques chroniques non cancéreuses (essentiellement des cirrhoses) - des sujets atteints de C. P. F." :

* Au cours de la séquence "donneurs de sang, hépatopathies chroniques et C. P. F. :

- la prévalence de l'antigène HBs augmente significativement (9,5 % $\rightarrow$ 31 % $\rightarrow$ 70,4 %)

- celle de l'anti HBs au contraire diminue proportionnellement (71,5 % $\rightarrow$ 58 % $\rightarrow$ 18,5 %)

- si l'on considère l'un ou l'autre des deux témoins d'une réplication virale active (antigène HBs et/ou anti HBc à titres élevés), ceux-ci sont retrouvés à des pourcentages respectifs de 16,5 % $\rightarrow$ 38 % $\rightarrow$ 77,7 %.

* Dans chacun des trois groupes étudiés, la prévalence et la dynamique des différents marqueurs sérologiques varie significativement en fonction de l'âge :

- Le portage chronique de l'antigène HBs n'est pas indéfini et diminue progressivement avec l'âge :

. chez les porteurs chroniques asymptomatiques, la prévalence de l'antigène HBs est maximum avant 20 ans (11,3%) et diminue au delà de 30 ans (3,8%).

. dans le groupe des cirrhoses, la prévalence de l'antigène HBs est maximum avant 30 ans (71,4%) et diminue au delà de 30 ans (33 % à 35 % entre 30 et 50 ans - 20 % au delà de 60 ans)

. dans le groupe des C. P. F., la fréquence de l'antigénémie HBs chronique est constante, mais finit par s'infléchir au delà de 60 ans (60 à 100 % entre 20 et 60 ans - 40 % au delà de 60 ans).

- La prévalence de l'anticorps anti HBs suit une progression inverse à celle de l'antigène :

. chez les donneurs de sang
"68 à 74 % avant 30 ans - 75 % entre 30 et 40 ans - 87 % au delà de 40 ans"

. dans le groupe des cirrhoses
"28 % avant 30 ans - 47 à 66 % entre 30 et 50 ans - 80 % au delà de 60 ans "

. dans le groupe des C. P. F.
"moins de 20 % avant 60 ans - 40 % après 60 ans"

* En dosage radio-immunologique :

- Le taux d'A. F. P. ne dépasse pas la valeur moyenne de 10 nanogr/ml chez les donneurs de sang masculins ; il n'existe pas de différence significative entre sujets HBs (+) et HBs (-)

- Dans le groupe des affections hépatiques chroniques non cancéreuses, 18 % des sujets sécrètent l'A. F. P. à des taux supérieurs à la limite physiologique de 20 nanogr/ml et 3,7 % à des taux supérieurs à 1 microgr/ml ; il existe une association entre la sécrétion d'A. F. P. d'une hépatopathie et la présence d'antigène HBs (47% des malades HBs (+) sécrètent l'A. F. P. au dessus de 20 nanogr/ml, contre 11 % des malades HBs (-)

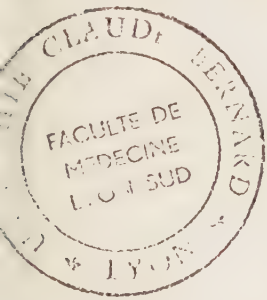
- Parmi les C. P. F., 72 % sécrètent plus de 20 nanogr/ml d'A.F.P. ; 44% plus de 1 microgr/ml ; 32% plus de 10 microgr/ml ; la même corrélation significative est retrouvée entre sécrétion d' A. F. P. et présence de l'antigène HBs (84 % des C. P. F. HBs (+) sécrètent l'A. F. P., contre 33 % des C. P. F. HBs (-).

Au terme de notre travail il paraît possible de conclure que le virus de l'hépatite B joue vraisemblablement un rôle déterminant dans l'étiopathogénie des cirrhoses et C.P.F. en Afrique Tropicale.

Le Président de la Thèse
(Nom et Signature)

Wade A. Vachon

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest

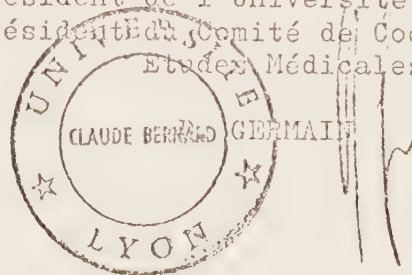


[Signature]

Vu et Permis d'Imprimer

Lyon, le **24 MAI 1978**

Professeur J. NORMAND Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



[Signature]

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABELEV G. I. - Study of the antigenic structure of tumors -
Acta. Un. Int. Can. - 1963 - 19-50.
- (2) ALPERT E. - ISSELBACHER K. - Hepatitis associated antigen and
hepatoma in the U.S. -
The lancet - November 73 - 1971 - 1087.
- (3) AMUSO M. - COTTONE - CRAXI - et AL - Serologic markers of
hepatitis B infection in primary liver cancer. A comparison with
matched cases of cirrhosis -
Rendic. Gastroenterol. - 1976 - 8-167-171.
- (4) ANTHONY P. P. - VOGUEL C. L. - SADIKALLY C. F. - BARKER
L. F. - PETERSON M. Hepatitis associated antigen and antibody
in Uganda : correlation of serological testing with histopathology -
British medical journal - 12 february 1972 - 1, 403-406.
- (5) BAGSHAWE A. F. - PARKER A. M. - JINDANI A. - Hepatitis
associated antigen in liver disease in Kenya -
British medical journal - 9 january 1971 - 1, 88-89.
- (6) BERNADES P. - BONFILS S. - CACHIN M. - et AL - Les aspects
cliniques du cancer primitif du foie. Etude à partir de 92 cas -
Arch. Fr. Mal. App. Diges. - 1970 - 59, 113-134.
- (7) BERNADES P. - SMADJA M. - RUEFF B. - BONNEFOND A. -
TURSZ T. - MARTIN E. - BOGNEL C. - BARGE J. - URIEL J. -
Présence de l'A. F. P. sérique dans 4 cas de cancers digestifs
primitifs autres que l'hépatome.
La presse médicale - 28 août - 4 septembre 1971.
- (8) BLUMBERG B. S. - Polymorphisms of serum proteins and the
development of isoprecipitins in transfused patients.
Bull. N. Y. Acad. Med - 1964 - 40, 377-386.

- (9) BLUMBERG B. S. - ALTER H. J. and collabo. - Multiple antigenic specificities of serum lipoproteins detected with sera of transfused patients -
Vox Sang - 1964 - 9, 128-145.
- (10) BLUMBERG B. S. - FRIEDLANDER J. S. - WOODSIDE A. et al. - Hepatitis and Australia antigen : autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans -
Proc. Nat. Acad. Sci. - U. S. A. - 1969 - 62, 1108.
- (11) BLUMBERG B.S. - Hepatitis B and its relation to primary hepatic carcinoma - présenté par la Société Française de Pathologie Infectieuse - Toulouse - June 11 - 1976.
- (12) BODIN F. - SCOTTO J. - HOMBERG J. C. - LICHTENSTEIN - ROUDIER M. - HUGUET C. - Association Hépatome-Antigène HBs : un cas étudié en microscopie électronique et en immunofluorescence -
La nouvelle presse médicale - 9-23 novembre 1974 - 3, N° 38-40.
- (13) BOREL-GIRAUD N. - BERTHET P. - NYSSSEN M. - DORCHE J. - GIRARD M. - BEL A. - VACHON M. - PLAUCHU M. - ST CYR M. - La recherche et le dosage de l'A.F.P. dans le serum humain. Applications en hépatogastroenterologie -
Nouvelle presse médicale - 1975 - 4, 27-30.
- (14) BURTON D. - TEPFER - Hepatoma and HAA (U.S.A.) -
Annals of internal medicine - january 1972 - volume 76 - number 1 - 145-146.
- (15) CAMPION E. C. - LUDBROOK J. - Mc LEOD G. M. - MARSHALL V. R. - MUKHERJEE T. - WANGEL A.G. - Primary hepatoma and hepatitis associated antigen in a young white woman -
British medical journal - 21 october 1972.
- (16) COLLOQUE SUR L'A. F. P. (NICE 7-9 mars 1974) - Colloque sur l'A. F. P. - La nouvelle presse médicale - 13 avril 1974 - 3 - N° 15.
- (17) DENISON E. K. - PETERS R. L. - REYNOLDS T. B. - Familial hepatoma with hepatitis associated antigen.
Annals of internal medicine - 74 : 391-394 -1971.
- (18) DANE D. S. - CAMERON C. M. - BRIGGS M. -Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis -
The Lancet - 1970 - 1, 695-698 -
- (19) DRUCKER J. - GOUDEAU A. - MAUPAS Ph. - Virus de l'hépatite B et cancer primitif du foie -
Thèse pour le doctorat en médecine (faculté de médecine de Tours) - 1976.

- (20) DOURDOUREKAS D. - VILLA F. - SZANTO P. B. - STEIGMANN F. -
Hepatocellular carcinoma : relation to alcohol, HB Ag and A.F.P. -
- (21) FISHER H.L. SHEVER P. J. - SHERLOCK Sh. - Primary liver
cell carcinoma in the presence or absence of hepatitis antigen.
Cancer - Vol. 38 - N° 2 - August 1976.
- (22) GALLOT D. - HIRSH-MARIE H. - HUGUET C. - CAROLI J. -
L' A.F.P. sérique après résection des cancers primitifs du foie
chez l'adulte. Valeur de sa recherche dans le dépistage des
récidives.
La nouvelle presse médicale - 26 octobre 1974 - 3 - N° 36.
- (23) HADZYANIS - MERIKAS - AFRONDAKIS - Hepatitis associated
antigen in chronic liver disease -
The Lancet - 1970 - 2 - 100.
- (24) HERSH T. - HOLLINGER F. B. - GOYAL R. K. - GRUBB M.N. -
MELNICK J. L. - Australia antigen and antibody and alpha-
foetoglobulin in hepatoma patients -
Int. J. Cancer - 8, 259-263 - 1971.
- (25) HIRAYAMA C. - TOMINAGA K. - IRISA T. - NAKAMURA M. -
Serum alpha-globulins and hepatitis associated antigen in blood
donors, chronic liver disease and primary hepatoma -
Digestion 7 - 257-265 - 1972.
- (26) JORI G.P. - PESCHLE C. - Combined peritoneoscopy and liver
biopsy in the diagnostic of hepatic neoplasm -
Gastroenterology - 1972 - 63, 1016-1019 -
- (27) KARVOUNTZIS G. S. - REDEKER A. G. - Relation of A. F. P.
in acute hepatitis to severity and prognosis -
Annals of internal medicine - 80 - 156-160 - 1974
- (28) KRUGMAN S. - GILES J.P. - HAMMOND J. - Infectious hepatitis
évidence for two distinctive clinical epidemiological and immu-
nological types of infection -
JAMA - 1967 - 200, 365-373.
- (29) LAROUZE - SAIMOT - LUSTBADER - LONDON - WERNER - PAYET -
BLUMBERG -
Host reponses to hepatitis B infection in patients with primary
hepatic carcinoma and their families. A case control study in
Senegal -
The Lancet - Sept 11 - 1976 -
- (30) LEHMAN F. G. - LEHMAN D. - MARTINI G. A. - Alphafoeto-
protein beileberkrankungen -
Z. Gastroenterologie 11 - 1973 - 385-390 -
- (31) MAGNIUS L. O. - ESPMARK A. - A new antigen complex co-
occurring with Australia antigen -
Acta Patho. Microbio. - Scand. - 1972 - 80-B, 335 -

- (32) MAGNIUS L. O. - ESPMARK J. A. - New specificities in Australia antigen positive sera distinct from Le Bouvier determinants - J. immunol. - 1972 - 109, 1017-1021 -
- (33) MANDERSON W. G. - PATRICK R. S. - PETERS E. E. - Primary carcinoma of the liver. A survey of cases admitted to Glasgow Royal Infirmary during 1949 - 1963 - Scot. Med. J. - 1965 - 10, 60-64 -
- (34) MAUPAS Ph. - LAROUZE B. - SAIMOT G. - PAYET M. - WERNER B. - O' CONNELL A. - MILLAN I. - LONDON W. T. - BLUMBERG B. S. - Relation carcinome hépatocellulaire - Virus de l'hépatite B : Détection de l'anticorps anti HBc - La nouvelle presse médicale - 5-12 juillet 1975 - 4 - N° 27.
- (35) MAUPAS Ph. - COURSAGET P. - GOUDEAU A. - DRUCKER J. - SANKALE M. - LINHARD J. - and DIEBOLT G. - Hepatitis B virus and primary liver carcinoma : Evidences for a filiation hepatitis B cirrhosis and primary liver cancer - Ann. Microbiol. - Inst. Pasteur - 1977 - 128 A - 245-253.
- (36) MOERTEL C. - GLEICH G. - HULL E. - Australia antigen and primary liver cancer in U. S. A. - Digestive disease - Vol 15 - N° 11 - November 1970.
- (37) NELSON R. S. - DEELIZALDE R. - HOWE C. D. - Clinical aspects of primary carcinoma of the liver - Cancer - 1966 - 19, 533-537.
- (38) NIELSEN J. O. - DIETRICHSON O. - JUHL E. - Incidence and meaning of the e determinant among hepatitis B antigen positive patients with acute and chronic liver diseases - Lancet - 1974 - 2, 913-915.
- (39) NISHIOKA K. - HIRAYAMA T. - SEKINE T. - OKOCHI K. - MAYUMI M. - JUEI LOW S. - LIU CHEN MUI - LIN TONG MIN - Australia antigen and hepatocellular carcinoma (Japan) - GANN Monograph on cancer - Research 14 - 1973.
- (40) PARKER - DAMLIN - STANFER - Malignant hepatoma : evolution of surgical material from 69 cases - Mayo clinic proceedings - 1970 - 45, 25-35.
- (41) PAYET M. - SAIMOT G. - MENACHE D. - CHEMALY P. - COULAUD J. P. - SCHLEGEL N. - Antigène Australia et affections hépatiques chroniques chez l'africain de l'ouest. Annales de médecine interne - Février 1972 - 123 - N° 2 - 175-179.
- (42) PEDERSEN K. O. - Fetuin a new globulin isolated from serum - Nature - 1944 - 154-575.

- (43) PRIMACK A. - VOGUEL C. L. - BARKER L. F. - Immunologic studies in Uganda patients with hepatocellular carcinoma - British medical journal - I - 16-19 - 1973.
- (44) PRINCE A. M. - An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis - Proc. Natl. Acad. Sci. - U. S. A. - 1968 - 60, 814-821.
- (45) PRINCE A. M. - LEBLANC L. - KROHN K. - SH antigen and chronic liver diseases. The lancet - 2 - 1970 - 717-718.
- (46) PRINCE A. M. - SZMUNESS W. - LEBLANC - KAUFMAN G. W. - MANUBE G. M. R. - TUKEI P. M. - KIRYA G. B. - MORROW - On the epidemiology of hepatitis B infections in Africa : implications for the etiology of primary liver cancer - A preliminary report of these studies was presented at the annual meeting of the society for epidemiology research - Hockson - Texas - May 5 - 1972.
- (47) PRINCE A. M. - SZMUNESS W. - MICHON J. - DEMAILLE J. - DIEBOLT G. - LINHARD J. - QUENUM C. - SANKALE M. - A case control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal - Int. J. Cancer - 16, 376-383 - 1975.
- (48) PRINCE A. M. - Relation of Australia and SH antigen - The lancet - 2 - 462-463 - 1968.
- (49) PURCHASE I. F. M. - Symposium on mycotoxins in human health - London - 1971 - Mac Millan edition.
- (50) PURTILO D. T. - GOTTLIEB L. S. - Cirrhosis and hepatoma occurring at Boston city hospital (1917 - 1968) - Cancer (Philad) - 1973 - 32, 458-462.
- (51) PURVES L. R. - BERGSOHN I. - Radioimmunoassay of alpha-foetoprotein - Proc. Sth. Afr. Ass. Path. - 67 - 1969.
- (52) PURVES E.W. - BERGSOHN I. - GESSES E. W. - Serum alpha-foetoprotein and primary cancer of the liver in man - Cancer (Philad.) - 1970 - 25, 1261-1270.
- (53) RAJAGOPALAN and Al - Prevalence of markers for hepatitis B virus infection in serum of patients with histologically proven hepatocellular cancer - Indian J. Med. res. 65-95-100 - 1977.
- (54) RUOSLAHTI E. - SEPPALA M. - Studies of carcino-foetal proteins : III - Development of a radioimmunoassay for alpha-foetoprotein in serum of healthy human adults - Int. J. Cancer - 8, 374-383 - 1971.

- (55) RUOSLAHTI E. - SEPPALA M. - RASANEN J. A. - VUOPIO P. - HELSKE T. - A. F. P. and hepatitis B antigen in acute hepatitis and primary cancer of the liver - Scand. J. Gastroent. - 8 - 197-202 - 1973.
- (56) SAGEBIELD R. W. - MAC FARLAND R.R. - TAFT E. B. - Primary carcinoma of the liver in relation to cirrhosis - Am. J. Clin. Path. - 1963 - 40 - 516.
- (57) SAMA and AL - Prevalence of markers for hepatitis B virus infection in general population - Indian J. Med. Res. - 61 - 406-410 - 1973.
- (58) SANKALE M. - L'hepatome malin de l'africain - Revue de praticien - 1974 - 24, 3023-3035.
- (59) SANKALE M. - Antigène Australia et cancer primitif du foie - La revue de médecine N° 5 - 2 février 1976.
- (60) SHERLOCK S. - FOX R. A. - NIAZI S. P. - SHEUVER J. - Chronic disease and primary liver cell cancer with hepatitis associated (Australia) antigen in serum - Lancet - 1970 - 1 - 1243-1247.
- (61) SHERLOCK S. - NIAZI S. P. - FOX R.A. - SHEVER P. J. - Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis associated (Australia) antigen in serum - The lancet - 1970.
- (62) SIMONS M. J. - YU - CHEW - TAN - YAP - SEAH - FUNG - SHANMUGARATNAM - Australia antigen in Singapour chinese patients with hepatocellular carcinoma - The lancet - June 5 - 1971 - 1149-1151.
- (63) SIMONS M. J. - Australia antigen in hepatocellular carcinoma - The lancet - November 18 - 1972.
- (64) SIMONS M. J. - YU M. - SHANMUGARATNAM K. - Immunodeficiency to hepatitis B virus infection and genetic suceptibility to development of hepatocellular carcinoma - Annals NewYork Academy of Sciences - 181 - 1974.
- (65) SIZARET P. - TUYNS A. - MARTEL N. - JOUVENCEAUX A. - LEVIN A. - ONG Y. W. - RIVE J. - Annals of the New York academy of Sciences - Volume 259 - 136-155 - August 22 - 1975.
- (66) SMITH B. M. - BLUMBERG B. S. - Viral hepatitis postnecrotic cirrhosis and hepatocellular carcinoma - The lancet 2 - 953 - 1969.
- (67) SPECHT H. D. - NOTO Th. A. - Hepatocellular carcinoma with Australia antigen and A. F. P. in the serum (FLORIDE-MIAMI) - American Journal of Clinical Pathology - Vol 58 - n° 3 - Sept. - 1972.

- (68) SUTNICK - LONDON - BLUMBERG - Australia antigen : a genetic basis for chronic liver disease and hepatoma -
Annals of internal medicine - March 1971 - Volume 74 - Number 3.
- (69) TABOR et ses collaborateurs - Prevalence of hepatitis B virus markers in healthy village in Zambie -
- (70) TATARINOV Y. S. - Detection of embryo specific alpha globulin on the blood sera of patients with primary liver tumor -
Vop. Med. Khim - 1964 - 10 - 90-91.
- (71) TERES J. - GUARDIA J. - BRUGHERA M. - RODES J. - Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma -
The lancet - 2 - 215 - 1971.
- (72) TONG - SHIN CHIEN SUN - BERTON T. - SCHAEFFER - NAI KWEI CHANG - KWANG JUEI LO and Roberts L. PETERS - Hepatitis associated antigen and hepatocellular in Taiwan -
Annals of internal medicine 75 - 687-691 - 1971
- (73) TREPO Chr. - Hepatite virale, antigène Australia SH et periartérite noueuse : hypothèse étiopathogénique -
Thèse - en médecine - 1971 - LYON.
- (74) TREPO Chr. - Les Hépatites et l'antigène Australia : aspects virologiques et immunologiques des hépatites à virus B -
Compte rendu du symposium de Vichy - 20-21 sept. 1975 - 25-33.
- (75) TREPO Chr. - MAGNIUS L. - SCHAEFFER R. A. - PRINCE A. M. -
Detection and clinical signification of e antigen and antibodies anti e in hepatitis B surface antigen carriers -
Gastroenterology - 1975 - 69 - A. 721872.
- (76) TREPO chr. - Les maladies associées à l'antigène de surface de l'hépatite B (ag HBs) -
La revue de médecine N° 5 - 2 février 1976.
- (77) TREPO Chr. - MONIER J. C. - SEPETJAN M. - Intérêt de la recherche des antigènes et anticorps HBs et HBc et HBe dans les infections par le virus de l'hépatite B -
Lyon Médical - 1976 - 235, 11, 951-958.
- (78) TRICHOPOULOS D. - PAPAEOVANGELOU G. - VIOLAKI M. - VISSOULIS Ch. - SPARROS L MANOUSOS O. N. - Geographic correlation between mortality from primary hepatic carcinoma and prevalence of hepatitis B surface antigen in Greece -
British journal cancer - 1976 - 34, 83.
- (79) VELASCO M. - SORENSEN R. - DAIBER A. - CARMONA A. - KATZ R. -
Primary carcinoma of the liver associated with Australia antigen -
The lancet - June 5 - 1971.

- (80) VIOLA M. V. - PRINCE AM. - ALPERT E. - Hepatitis associated antigen in patients with cancer -
Yale journal of biology and medicine - Vol. 45 - N° 1 - February 1972.
- (81) VOGUEL Ch. L. - ANTHONY P. P. - MODY N. - BARKER L. F. -
Hepatitis associated antigen in Uganda patients with hepatocellular carcinoma -
The lancet - Saturday 26 sept. 1970.
- (82) VOGUEL Ch. L. - ANTHONY P. P. - SADIKALI F. - BARKER L. F. -
PETERSON M. R. -
Hepatitis associated antigen and antibody in hepatocellular carcinoma :
results of a continuing study (Ouganda) -
Journal of the national cancer institut - Vol. 48 - N° 6 - June 1972.
- (83) WELSH J. - BROWN J. - ARNOLD K. - CHANDLER A. - HOANG
MINH MAU - TRAN KIEM THUC - Hepatitis associated antigen in
hepatoma in South Vietnam
The lancet - March 11 1972 - 592.
- (84) WERNER - MURPHY - MAYNARD - LAROUZE - Anti e in primary
hepatic carcinoma -
The lancet - 1976 - I - 696.
- (85) 40 ème Congrès Français de Médecine - DAKAR 1975 -
Les cancers primitifs du foie (MASSON).
- (86) MINEO KOJIMA - KAZUMACHI UDO - YOSHIYATA TAKAMASMI -
MIROSHI YOSMIZAWA - FUMIO TSUDA - YUKIO ITOH - YUZO
MIYAKAWA - and MAKOTO MAYUMI - Corrélation between titer of
antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigen
in the liner - gastroenterology 73 : 664 - 667; 1977
- (87) FEINMAN (S.V) - BERRIS (B) - SINCLAIR (J.C) et al - e antigen
and anti-e in HBs carriers -
Lancet ; 1975; 2; 1173-1174
- (88) COUROUCE-PAUTY (AM) - PLANCON (A) - e antigen and anti e in
two categories of chronic carriers of Hepatitis B surface antigen -
1977 ; Vox senguinis
- (89) TACHIBANA (clare F.) - KIYOSHI baba - MASAKO FUKUDA -
MITSONOBU IMAI - YUZO MIYAKAWA and MAKOTO MAYUMI -
High Prevalence of e antigen among healthy blood donors carrying
Hepatitis B Surface Antigen in Japan -
Vox seng. 32 : 296-299 ; 1977.
- (90) OHBAYASHI (A) - MATSUOY - MOZAI - IMAI - MAYUMI -
Decreasing frequency of e ag with age in serum of symptom free
carriers of hepatitis B Antigen-
Lancet ; 1976 ; 2 ; 577.

(91) CHEVALIER (P). Thèse en médecine - 1978.- Faculté Lyon -
"l'Ag e en cours des infections à virus HB - incidence pronostic".

(92) YASUMIKO KUBO - KUNIO OKUDA - YUTAKA SMIMOKAWA -
TSUNEAKI ARISHIMA - EISUKE NAGATA - MASAHARU MASHIMOTO
SHIGENOBU JINNOUCHI- YASUMIKO SAWA - HIROSHI OBATA -
NOAKI MAYASHI.

Hepetitis B surface antigenemia in patient with hepatocellular
carcinoma in relation to clinical course and α -fetoprotein.
gastro enterology 72 : 1213-1216 ; 1977.

ABREVIATIONS

- CPF : Cancer Primitif du Foie.
- ADN : Acide Désoxyribonuclease
- Ag HBc : Antigène nucléocapsitique
- Anti-HBc : Anticorps anti-nucléocapsitique
- Ag HBs : Antigène de surface
- Anti-HBs : Anticorps de surface
- Ag HBe (ou Ag E) : antigène e
- Anti-HBe (ou anti e) : Anticorps anti e
- VHB : Virus de l'Hépatite B
- DRI : Dosage Radioimmunologique
- I. I. : Immunofluorescence indirecte
- EID : Electroimmunodiffusion
- ID : Immunodiffusion
- AFP : Alpha foetoprotéine
- Microgr/ml : Microgramme par ml
- Nanogr/ml : Nanogramme par ml
- UI : Unités internationales
- ig G : Immunoglobuline du type G
- ig M : Immunoglobuline du type M

